



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**EFEITO DA NEUROREABILITAÇÃO FUNCIONAL NA OBTENÇÃO DE LOCOMOÇÃO  
FICTÍCIA EM CÃES**

INÊS TAVARES LACERDA FIGUEIREDO OLIVEIRA

**CONSTITUIÇÃO DO JÚRI**

Doutor Mário António Pereira Silva Soares Pinho

Doutor Fernando António da Costa Ferreira

Dra. Ângela Paula Neves Rocha Martins

**ORIENTADORA**

Dra. Ângela Paula Neves Rocha Martins

**CO-ORIENTADOR**

Doutor António José Almeida Ferreira

2019

LISBOA

---



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**EFEITO DA NEUROREABILITAÇÃO FUNCIONAL NA OBTENÇÃO DE LOCOMOÇÃO  
FICTÍCIA EM CÃES**

INÊS TAVARES LACERDA FIGUEIREDO OLIVEIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**CONSTITUIÇÃO DO JÚRI**

Doutor Mário António Pereira Silva Soares Pinho

Doutor Fernando António da Costa Ferreira

Dra. Ângela Paula Neves Rocha Martins

**ORIENTADORA**

Dra. Ângela Paula Neves Rocha Martins

**CO-ORIENTADOR**

Doutor António José Almeida Ferreira

2019

LISBOA

---

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, que foram um apoio constante ao longo deste percurso e que me incentivaram sempre a ir mais além. À minha mãe, que foi uma grande ajuda na escrita desta dissertação e que esteve presente a todas as horas para as minhas infindas dúvidas. Ao meu pai, que me incitou a concretizar os meus objectivos e a não deixar para amanhã o que posso fazer hoje. À minha irmã pelo imenso interesse neste tema e por ser, sobretudo, a minha melhor amiga. Ao meu irmão pelos momentos de brincadeira e de telepatia.

Ao Miguel, que nunca me deixou desistir e que acreditou em mim desde o primeiro dia. Obrigada por todo o amor, paciência e por tudo o que me ensinaste ao longo destes anos.

Ao resto da minha família, obrigado por todo o carinho e por me apoiarem sempre.

À Inês, à Joana e à Sara que foram, sem dúvida, as melhores pessoas que a faculdade me trouxe. Pelos risos nos momentos de desespero, por todas as conversas, pelos trabalhos de grupo e por basicamente terem tornado estes 6 anos de faculdade os melhores possíveis. Que consigam alcançar os vossos sonhos e que continuemos a partilhar as nossas conquistas.

À Margarida e à Inês, porque por mais tempo que passe sem nos vermos tudo continua igual. Obrigada por me mostrarem que os amigos são a família que escolhemos.

À Dra. Ângela, minha orientadora, pela dedicação, carinho e confiança. Obrigada por me ter recebido de braços abertos, por tudo aquilo que me ensinou e pelo apoio que deu na última fase deste longo percurso. Ao Professor António Ferreira, meu co-orientador, pela disponibilidade e pela confiança. Um grande obrigada por me mostrarem que, por vezes, podemos fazer milagres.

A toda a equipa do HVA e do CRAA, obrigada pela hospitalidade, simpatia e pelos conhecimentos que me transmitiram.

Aos meus colegas de estágio, Bia, Joana Marques, Joana Trincheiras, Filipa, Bota e Teresa, um obrigado pela boa disposição, pelo companheirismo e pela amizade.

A todos os meus amigos da turma F, obrigada pela amizade e pela cumplicidade. Tornaram o meu 5º ano no melhor ano nesta casa.

À Patusca, que me fez querer ser médica veterinária e ao Simba, que é uma fonte de alegria todos os dias e que suportou inúmeros exames físicos ao longo deste curso.

A todos os animais que contribuíram para a minha formação enquanto estudante de medicina veterinária, espero conseguir estar à vossa altura.

# **EFEITO DA NEUROREABILITAÇÃO FUNCIONAL NA OBTENÇÃO DE LOCOMOÇÃO FICTÍCIA EM CÃES**

## **Resumo**

A doença degenerativa do disco intervertebral (DDIV) é uma das causas mais comuns de disfunção neurológica em cães, podendo resultar em quadros clínicos de doentes em grau 0 segundo a Escala de Frankel modificada (EFM). A perda da sensibilidade à dor profunda (SDP) é um factor de prognóstico bastante desfavorável, traduzindo-se em incapacidade sensorial e motora e perda da qualidade de vida. A neuroreabilitação funcional (NRF) é uma área da medicina veterinária que pretende restabelecer a funcionalidade e independência do doente, através da reorganização neural por neuroplasticidade, neuromodulação e memorização. Nos doentes de grau 0, o objectivo da NRF é estimular a recuperação da SDP ou o desenvolvimento de locomoção fictícia funcional (LFF).

O presente estudo tem como objectivos aferir o papel do treino de NRF intensivo (TNRFI) na recuperação da funcionalidade por locomoção voluntária ou por LFF, determinando a percentagem de recuperação da SDP e o tempo necessário para atingir a funcionalidade motora. Incluíram-se 28 cães diagnosticados com lesão medular (T3-L3) por DDIV, de grau 0, que foram integrados num TNRFI, ao qual foi associado a administração farmacológica de 4-aminopiridina.

Em doentes de grau 0, o estudo permitiu concluir que o TNRFI é uma indicação terapêutica, uma vez que o retorno à funcionalidade foi de 60,7%, tendo 28,6% dos doentes recuperado a SDP e destes 10,7% num período temporal de 2 meses. No período temporal de 2 a 3 meses, 17,9% recuperaram a SDP e 32,1% obtiveram funcionalidade por LFF. Neste estudo verificou-se ainda que a recuperação da funcionalidade por LFF dependeu do peso ( $p=0,036$ ) e houve tendência para depender da idade do doente ( $p=0,098$ ), pois todos os animais com LFF tiveram peso inferior a 7 kg e idade inferior a 7 anos. Verificou-se ainda que no grupo com locomoção fictícia não funcional, a plasticidade neural conferiu automaticidade não funcional compatível com capacidade de obter qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Lesão medular toracolombar, Neuroreabilitação funcional, Sensibilidade à dor profunda, Locomoção fictícia funcional.

# EFFECT OF FUNCTIONAL REHABILITATION ON THE OBTENTION OF FICTIVE LOCOMOTION IN DOGS

## Abstract

Intervertebral disc disease is one of the most common causes of neurological dysfunction in dogs and can lead to clinical conditions of patients in grade 0, according to the modified Frankel scale (MFS). The loss of deep pain perception (DPP) is considered a bad prognostic factor, resulting in sensory and motor incapacity and poor life quality. Functional neurorehabilitation (FNR) is a field of veterinary medicine that aims to restore the patient's independency and functionality, through neural reorganization by neuroplasticity, neuromodelation and memorization. In grade 0 patients, the objective of FNR is to recover DPP or to obtain functional fictive locomotion.

The present study aims at assessing the role of intensive FNR training (IFNRT) in the recovery of functionality by voluntary locomotion or functional fictive locomotion, to determine the recovery of DPP and the time required to achieve motor function. In the study, 28 dogs were diagnosed with spinal cord injury (T3-L3) due to IVDD, classified in grade 0 that were integrated into an IFNRT, which was associated with the administration of 4-aminopyridine.

In grade 0 patients, the study concluded that IFNRT should be a therapeutic indication, since it stimulated the return to functionality in 60.7%, with 28.6% of the patients recovering DPP and among these 10.7% in 2 months. In the period of 2 to 3 months, 17.9% recovered DPP and 32.1% obtained functionality by fictive locomotion. In this study it was verified that recovery of functionality by fictive locomotion depended on the weight ( $p=0,036$ ) and there was a tendency to depend on the age of the patient ( $p=0,098$ ), since all the patients with fictive locomotion had weight inferior to 7 kg and age inferior to 7 years. It was also concluded that in the group that didn't achieve functional fictive locomotion, the neural plasticity conferred non functional automaticity, compatible with capacity to obtain quality of life.

**Keywords:** Thoracolumbar spinal cord injury, Functional neurorehabilitation, Deep pain perception, Funcional fictive locomotion.

## Índice geral

Resumo .....	ii
Abstract .....	iii
Índice geral .....	iv
Índice de tabelas.....	viii
Índice de figuras .....	viii
Lista de abreviaturas e siglas.....	x
I. Descrição das actividades desenvolvidas no estágio.....	1
II. Introdução.....	4
1. Lesões da medula espinhal.....	5
2. Locomoção .....	6
2.1. Controlo da locomoção .....	6
3. Abordagem à neuroanatomia .....	7
3.1. O sistema motor somático.....	7
3.1.1. O sistema piramidal .....	8
3.1.2. O sistema extrapiramidal.....	8
3.1.3. A postura .....	10
3.2. O sistema sensorial somático.....	10
3.2.1. A propriocepção.....	12
3.2.2. A dor .....	12
3.3. Os geradores de padrão central.....	13
3.3.1. Caracterização dos geradores de padrão central .....	14
3.3.2. Localização dos geradores de padrão central .....	14
3.3.3. Regulação dos geradores de padrão central.....	15
3.3.4. Propriedades intrínsecas dos neurónios geradores de padrão central .....	15
4. Locomoção fictícia .....	16
4.1. Factores que condicionam o desenvolvimento de locomoção fictícia .....	16
4.2. Características da locomoção fictícia .....	18
4.3. Neurolocalização para obter a locomoção fictícia.....	18
4.4. Locomoção fictícia funcional e locomoção fictícia não funcional .....	18
5. Propriedades da medula espinhal .....	19
5.1. Neuroplasticidade .....	19
5.1.1. Sistema sensorial e plasticidade .....	20
5.1.2. Efeitos negativos da neuroplasticidade .....	21
5.2. Neuromodulação.....	21
5.2.1. Neuromodulação após lesão medular .....	22
5.3. Memorização .....	23
6. Neuroreabilitação funcional.....	25
6.1. Exame de reabilitação funcional.....	26

7.	Treino locomotor e a neuroreabilitação funcional .....	27
7.1.	Plasticidade neuronal após treino locomotor .....	28
7.2.	Memorização no treino locomotor .....	29
7.3.	Exercícios no treino locomotor .....	30
7.4.	Treino bípede e treino quadrúpede .....	31
7.5.	Espasticidade no treino locomotor.....	31
8.	Electroestimulação e a neuroreabilitação funcional .....	32
8.1.	Electroestimulação transcutânea .....	32
8.2.	Electroestimulação neuromuscular.....	33
8.3.	Electroestimulação funcional.....	34
8.4.	Estimulação eléctrica na regeneração axonal .....	35
9.	Maneio farmacológico e a neuroreabilitação funcional .....	36
9.1.	Modulação da actividade neural.....	37
9.2.	Recuperação da condutividade axonal.....	38
III.	Material e métodos.....	41
1.	Caracterização da população.....	41
1.1.	Critérios de inclusão.....	41
1.2.	Critérios de exclusão.....	41
2.	Admissão da população em estudo.....	41
3.	Registo de dados clínicos .....	44
4.	Protocolo de neuroreabilitação funcional.....	45
4.1.	Treino de neuroreabilitação funcional intensivo.....	45
4.1.1.	Treino de neuroreabilitação funcional intensivo no 1º mês.....	45
4.1.2.	Treino de neuroreabilitação funcional intensivo no 2º mês.....	48
4.1.3.	Treino de neuroreabilitação funcional intensivo a partir do 3º mês.....	49
4.2.	Administração do fármaco 4-aminopiridina.....	50
4.3.	Monitorização da população em estudo .....	51
5.	Diagrama do estudo clínico retrospectivo.....	51
6.	Análise estatística .....	52
IV.	Resultados .....	53
1.	Caracterização da amostra .....	53
1.1.	Raça .....	53
1.2.	Género.....	53
1.3.	Idade.....	53
1.4.	Peso.....	53
1.5.	Etiologia .....	53
1.6.	Tratamento.....	53
1.7.	Tempo até à entrada no HVA/CRAA .....	53
1.8.	Sinais clínicos de fenómeno de mielomalacia focal e choque espinhal .....	54

1.9.	Duração do treino de neuroreabilitação intensivo.....	54
1.10.	Pontuação da ENRF-TL-G0 à entrada do HVA/CRAA.....	54
1.11.	Pontuação da ENRF-TL-G0 à saída do HVA/CRAA .....	55
1.12.	Pontuação da ENRF-TL-G0 ao longo do TNRFI.....	55
1.13.	Funcionalidade na alta médica do TNRFI (segundo a ENRF-TL-G0) .....	55
1.14.	Grau neurológico à saída do HVA/CRAA.....	56
1.15.	Evolução neurológica após alta médica.....	56
1.16.	Capacidade urinária à saída do HVA/CRAA .....	56
1.17.	Sensibilidade à dor profunda à saída do HVA/CRAA.....	56
1.18.	Evidência de suspeita de passagem de despolarização supraespinal neural	56
1.19.	Movimento voluntário da cauda .....	57
2.	Caracterização da amostra em relação à pontuação da ENRF-TL-G0 à entrada do HVA/CRAA.....	57
2.1.	Género, peso, raça e idade .....	57
2.2.	Sinais clínicos de fenómeno de mielomalacia e choque espinal.....	57
2.3.	Tempo até à entrada no HVA/CRAA .....	57
3.	Caracterização da amostra em relação à pontuação da ENRF-TL-G0 à saída do HVA/CRAA.....	58
3.1.	Género, peso, raça e idade .....	58
3.2.	Etiologia .....	58
3.3.	Tipo de tratamento .....	58
3.4.	Sinais clínicos de fenómeno de mielomalacia e choque espinal.....	58
3.5.	Duração do treino de neuroreabilitação intensivo.....	59
3.6.	Sensibilidade à dor profunda à saída do HVA/CRAA .....	59
3.7.	Reavaliação 15 e 30 dias após a alta.....	60
3.8.	Grau neurológico à saída do HVA/CRAA .....	60
4.	Caracterização da amostra em relação à presença de SDP à saída.....	60
4.1.	Tipo de tratamento .....	60
4.2.	Etiologia .....	60
4.3.	Duração do treino de neuroreabilitação intensivo.....	60
4.4.	Tempo até entrada no HVA/CRAA .....	61
5.	Caracterização da amostra em função da presença de LFF à saída.....	61
5.1.	Idade.....	61
5.2.	Peso.....	61
5.3.	Tempo até à entrada do HVA/CRAA .....	61
5.4.	Duração do treino de neuroreabilitação intensivo.....	62
5.5.	Sinais clínicos de fenómeno de mielomalacia .....	62
V.	Discussão.....	63
VI.	Conclusão .....	70



Bibliografia.....	71
Anexos .....	86
Anexo I – Sistema somatossensorial.....	86
Anexo II – Escalas funcionais.....	87
Anexo III – Tabela resumo do protocolo de NRF .....	88
Anexo IV – Termo de consentimento para a administração da Fampyra® .....	89
Anexo V – Caracterização da população.....	90

## Índice de tabelas

Tabela 1 – Resumo do modo de actuação e aplicações terapêuticas da TENS e NMES. ...	34
Tabela 2 - Escala de neuroreabilitação funcional para cães com lesão toracolombar sem sensibilidade à dor profunda (ENRF-TL-G0).....	43
Tabela 3 - Classificação dos principais mecanorreceptores, sua função e localização (segundo Uemura, 2015).....	86
Tabela 4 - Principais feixes somatossensoriais medulares ascendentes, sua origem, destino e modalidade (segundo Uemura, 2015).....	86
Tabela 5 - Escala de Frankel modificada (adaptada de Frankel et al., 1969). ....	87
Tabela 6 - Escala de Ashworth modificada (adaptada de Bohannon & Smith, 1987). ....	87
Tabela 7 - Resumo do protocolo de NRF ao longo do estudo.....	88
Tabela 8 - Caracterização da população em estudo. ....	90
Tabela 9 - Pontuação da população ao longo do TNRFI e caracterização da população no final do estudo. ....	91

## Índice de figuras

Figura 1 – Esquema representativo dos feixes motores descendentes, sua origem e trajeto no tronco cerebral (elaborado pela autora). ....	9
Figura 2 – Exercício de estação com correcção da postura (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA). ....	45
Figura 3 – Exercício de movimento de bicicletas dos MP na almofada de estimulação central (AEC) (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA). ....	45
Figura 4 – Exercício de estação e movimento de bicicletas dos MP no trampolim (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA). ....	46
Figura 5 – Treino locomotor bípede no TRT (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA). ....	46
Figura 6 – Treino locomotor quadrúpede e bípede com estimulação no TRT (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA). ....	46
Figura 7 – Treino locomotor no TRA (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).....	47
Figura 8 – Treino locomotor no TRA (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).....	47
Figura 9 – Aplicação da técnica electroestimulação funcional em estação no centro de estação passiva (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA). ....	47
Figura 10 – Aplicação da técnica laserterapia classe IV (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA). ....	47
Figura 11 – Exercício de estimulação da marcha em escadas (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA). ....	49
Figura 12 – Exercício de estimulação da marcha em cavalletis (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA). ....	49
Figura 13 – Exercício de estação na prancha de desequilíbrio (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA). ....	49
Figura 14 – Exercício de estimulação da marcha em pisos alternados (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA). ....	49
Figura 15 – Protocolo de administração da 4-AP. ....	50
Figura 16 – Diagrama representativo da fragmentação, progressão e seguimento da população do estudo, com a sua classificação neurológica à saída e respectiva pontuação segundo a ENRF-TL-G0 à saída e na 1ª e 2ª reavaliação. ....	51
Figura 17 – Pontuação da população à entrada do HVA/CRAA.....	54
Figura 18 – Pontuação da população à saída do HVA/CRAA. ....	54
Figura 19 – Pontuação média da população ao longo das semanas do TNRFI, da população que teve alta médica até aos 2 meses, entre 2 e 3 meses e depois dos 3 meses. ....	55
Figura 20 – Evolução da pontuação dos doentes na 1ª e 2ª consulta de reavaliação (15 e 30 dias após a alta médica, respectivamente). ....	56
Figura 21 – Distribuição da população no que se refere à presença ou ausência de sinais de mielomalacia em função da pontuação à saída do HVA/CRAA. ....	58

Figura 22 – Distribuição da população no que se refere à presença ou ausência de SDP em função da pontuação à saída do HVA/CRAA. ....	59
---	----

## Lista de abreviaturas e siglas

<b>4-AP</b>	4-Aminopiridina
<b>5-HT</b>	Serotonina
<b>AEC</b>	Almofada de estimulação central
<b>BDNF</b>	Factor neurotrófico derivado do cérebro, do inglês <i>brain-derived neurotrophic factor</i>
<b>BID</b>	Duas vezes por dia, do latim <i>bis in die</i>
<b>CCRP</b>	<i>Certified Canine Rehabilitation Practitioner</i>
<b>CDP</b>	Correntes despolarizantes persistentes
<b>CEP</b>	Centro de estação passiva
<b>cm</b>	Centímetro
<b>CRAA</b>	Centro de Reabilitação Animal da Arrábida
<b>DDIV</b>	Doença degenerativa do disco intervertebral
<b>DPP</b>	Défice de posicionamento proprioceptivo
<b>EFM</b>	Escala de Frankel modificada
<b>ENRF-TL-G0</b>	Escala de neuroreabilitação funcional para cães com lesão toracolombar sem sensibilidade à dor profunda (grau 0 da EFM)
<b>FES</b>	Electroestimulação funcional, do inglês <i>functional electrical stimulation</i>
<b>GABA</b>	Ácido gama-aminobutírico, do inglês <i>gamma-aminobutyric acid</i>
<b>GPC</b>	Geradores de padrão central
<b>HVA</b>	Hospital Veterinário da Arrábida
<b>Hz</b>	Hertz
<b>ISE</b>	Impulsos supraespinhais
<b>K+</b>	Potássio
<b>km/h</b>	Quilómetros por hora
<b>LF</b>	Locomoção fictícia
<b>LFF</b>	Locomoção fictícia funcional
<b>LFNF</b>	Locomoção fictícia não funcional
<b>LM</b>	Lesão medular
<b>LV</b>	Locomoção voluntária
<b>min</b>	Minutos
<b>mA</b>	Miliampères
<b>MP</b>	Membro pélvico
<b>MT</b>	Membro torácico
<b>NGF</b>	Factor de crescimento dos nervos, do inglês <i>nerve growth factor</i>
<b>NMDA</b>	N-Metil-D-Aspartato

<b>NMES</b>	Electroestimulação neuromuscular, do inglês <i>neuromuscular electrical stimulation</i>
<b>NMI</b>	Neurónio motor inferior
<b>NMS</b>	Neurónio motor superior
<b>NRF</b>	Neuroreabilitação funcional
<b>NT-3</b>	Neurotrofina 3
<b>RM</b>	Ressonância magnética
<b>ROM</b>	Amplitude do movimento, do inglês <i>range of motion</i>
<b>SDP</b>	Sensibilidade à dor profunda
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SRD</b>	Sem raça definida
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TENS</b>	Electroestimulação transcutânea, do inglês <i>transcutaneous electrical nerve stimulation</i>
<b>TID</b>	Três vezes por dia, do latim <i>tir in die</i>
<b>TL</b>	Treino locomotor
<b>TNRFI</b>	Treino de neuroreabilitação funcional intensivo
<b>TRA</b>	Tapete rolante aquático
<b>TRT</b>	Tapete rolante terrestre

## **I. Descrição das actividades desenvolvidas no estágio**

Esta dissertação foi desenvolvida no âmbito do estágio curricular do curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, realizado entre dia 18 de setembro de 2017 e 2 de fevereiro de 2018 no Hospital Veterinário da Arrábida (HVA) e no Centro de Reabilitação Animal da Arrábida (CRAA), sob orientação da Dra. Ângela Martins, com uma carga horária total de cerca de 900 horas, repartidas em vários turnos no HVA e CRAA. O período de estágio foi dividido entre as várias secções existentes, como acompanhamento de consultas de primeira opinião e de referência, nos internamentos gerais, no internamento da unidade de cuidados intensivos, no bloco cirúrgico e no centro de reabilitação animal. Assim sendo, as actividades desenvolvidas durante o estágio englobaram várias áreas, como cuidados intensivos, dermatologia, doenças infecciosas e parasitárias, cirurgia geral, endocrinologia, neurologia, oncologia, ortopedia, gastroenterologia, reprodução e obstetrícia, cardiologia, pneumologia, urologia, oftalmologia e medicina física e reabilitação animal.

No HVA foi possível o acompanhamento de consultas de primeira opinião e de referência nas áreas de profilaxia, patologia médica e reabilitação funcional, obtenção de exames complementares de diagnóstico a elas associado, participação em protocolos de reabilitação funcional, medicina interna, medicina de urgência e cirurgia de tecidos moles e ortopédica.

Durante o acompanhamento de consultas, a autora participou em procedimentos de medicina preventiva como desparasitação interna e externa, vacinação e identificação electrónica dos animais; participou ainda na obtenção da história pregressa e na execução do exame clínico geral e colheita de amostras para análise. Nas consultas de referência participou na realização do exame de reabilitação neurológico e ortopédico.

No internamento acompanhou a evolução clínica dos doentes através da sua monitorização e executou ou auxiliou em procedimentos, como preparação e administração de medicamentos prescritos pelo médico veterinário responsável (por via oral, endovenosa, intramuscular e subcutânea), administração da alimentação, higienização dos doentes, limpeza e desinfecção das jaulas e camas, realização de pensos simples e pensos gordos, tratamento e limpeza de feridas, limpeza de suturas, remoção de pontos simples, colocação de cateteres, medição da glicémia, preparação de sistemas de soro, colheita de amostras biológicas (nomeadamente sangue e urina) e posterior interpretação das análises, medição da pressão arterial, electrocardiograma, algalias, nebulizações e copagem, teste de fluoresceína e de Schirmer e realização de testes rápidos para diagnóstico de doenças infecciosas e hemoparasitas. Também auxiliou em procedimentos como drenagem de líquido de derrames cavitários, ou seja, abdomocenteses e toracocenteses, colheita de urina por cistocentese, realização de punções aspirativas por agulha fina, ressuscitação

cardiopulmonar e eutanásia de animais internados ou de urgência. No início de cada turno foi possível assistir à passagem de casos clínicos entre a equipa hospitalar.

A realização de exames complementares de diagnóstico foi uma área bastante importante no decorrer do estágio, proporcionando o contacto com vários protocolos e equipamentos e permitindo a realização de urianálise (urina tipo II e urocultura), electrocardiogramas, citologias, análises sanguíneas (hemograma, bioquímicas, ionograma, análises endócrinas, tempos de coagulação, lactato e proteína C) e exames imagiológicos. Na área da imagiologia, teve oportunidade de acompanhar e participar na realização de exames de diagnóstico complementares como ecografia abdominal, ecocardiografia, electrocardiogramas, mielografias e radiografia com e sem contraste. Desenvolveu competências quanto ao posicionamento e contenção de animais, monitorização da anestesia quando necessária e interpretação dos exames.

Na área de cirurgia, acompanhou os doentes antes, durante e após as cirurgias através da avaliação das análises pré-cirúrgicas, admissão e preparação pré-cirúrgica do doente (tricotomia, colocação do cateter, limpeza e assepsia da zona a ser intervencionada), preparação e administração da medicação pré-cirúrgica e indução anestésica, entubação endotraqueal, preparação do material cirúrgico e dos aparelhos de anestesia, monitorização da anestesia, avaliação da recuperação pós-cirúrgica e monitorização. Nas cirurgias teve oportunidade de desempenhar as funções de anestesista, ajudante do cirurgião e circulante, tendo oportunidade de realizar suturas cutâneas e subcutâneas. Visualizou cirurgias de tecidos moles, como esplenectomias, mastectomias parciais e totais, nodulectomias e biópsias da pele, orquiectomias e ovariectomias, tarsorrafias, cirurgias ortopédicas, como amputação do membro pélvico e artroplastia da cabeça do fémur.

Em relação ao atendimento de urgências, foi possível auxiliar na triagem e nos procedimentos médicos seguintes: efectuar o protocolo de ressuscitação; avaliação da pressão arterial sistólica e pressão arterial média com associação ao electrocardiograma; avaliar as vias aéreas e efectuar técnicas de oxigenoterapia. Deste modo, pôde seguir diversos casos de urgências respiratórias, toxicológicas e politraumatismos.

No CRAA foi possível a participação em protocolos de reabilitação funcional com acompanhamento de vários animais em regime de internamento e em ambulatório através da sua monitorização, avaliação da sua evolução clínica e o ajuste do protocolo de reabilitação ao longo do tempo. Participou em actividades como o treino locomotor no tapete rolante terrestre (TRT) e no tapete rolante aquático (TRA), realização de exercícios de cinesioterapia passivos e activos na almofada de estimulação central, centro de estação passivo, *physioball*, prancha de equilíbrio, trampolim, *cavalettis*, pinos, marcha em escadas, rampas e em pisos com diferentes texturas. Teve ainda oportunidade de participar na realização de diversas modalidades terapêuticas usadas na reabilitação funcional e no manejo da dor como

acupunctura, electroestimulação, ultrassons, LASER, termoterapia, crioterapia, ondas de choque, magnetoterapia e radiofrequência e ainda realizar massagens e alongamentos.

No CRAA foi possível acompanhar cães, gatos e até um porco miniatura. Nos cães e nos gatos, a maioria dos casos observados foram doenças de foro neurológico. A nível neurológico, a alteração mais comum foram as hérnias discais de Hansen tipo I, nomeadamente em raças condrodistróficas, como o Bulldog francês, seguidas pelas hérnias discais de Hansen tipo II e a síndrome vestibular. É importante mencionar também a mielopatia degenerativa em cães, nomeadamente na raça pastor alemão e a ruptura do plexo braquial em gatos. As alterações ortopédicas mais comuns foram a luxação da patela, a ruptura do ligamento cruzado e a osteoartrite. Para além disso, é importante referir também as contracturas musculares que são muitas vezes secundárias a outra etiologia.



## **II. Introdução**

Nas últimas décadas a neuroreabilitação obteve um valor importante na medicina de neurologia restaurativa (Millis & Levine, 2014b; Millis & Ciuperca, 2015). Actualmente, a incapacidade motora e sensorial com projecção numa locomoção deficiente é indicativo de mau estar e de perda de qualidade de vida (Harkema et al., 2012a; Khan, Amatya, Galea, Gonzenbach & Kesselring, 2017). Assim sendo, para a classe médica são necessárias vertentes restaurativas que num curto espaço de tempo permitam o retorno à funcionalidade, conferindo assim à neuroreabilitação funcional (NRF) um papel primordial na evolução para um sucesso clínico (Harkema, Schmidt-Read, Lorenz, Edgerton, & Behrman, 2012b; Millis & Levine, 2014b; Thompson & Wolpaw, 2014; Millis & Ciuperca, 2015; Dewey & da Costa, 2016; Gant et al., 2018).

A medula espinhal é uma estrutura complexa com integração de diversas conexões ao longo dos feixes motores descendentes e dos circuitos especializados de automaticidade excitatória ou inibitória dependentes de estímulos aferentes, ou seja, sensoriais (Roy, Harkema, & Edgerton, 2012; Angeli et al., 2014). Para activar a despolarização de conexões existentes ou de novas redes conectivas é necessário um percurso de multi-estímulos aferentes (Fouad & Pearson, 2004; Pearson, 2004; Dietz, 2012).

Na execução de um treino de NRF intensivo (TNRFI) eficaz, os receptores cutâneos a nível digital dos MP, receptores cutâneos a nível da superfície dorsal distal dos MP, mecanoreceptores e receptores proprioceptivos musculares, ou seja, fibras intrafusais e estimulação da região perineal devem ser activados, se possível simultaneamente, de modo a que os sinais eléctricos sejam recebidos pelo circuito intrínseco de neurónios motores e pelos GPC localizados na intumescência pélvica (Edgerton et al., 2001; Edgerton et al., 2004; Grasso, 2004; Frigon & Rossignol, 2006; Rossignol & Frigon, 2011).

Além disso, para completar a capacidade de reorganização da plasticidade neural, o TNRFI potencia a estimulação de receptores aferentes localizados a nível distal do MT, de modo a que os sinais eléctricos despolarizem os feixes ascendentes e activem os centros supraespinhais, sendo estas informações depois transmitidas por vias eferentes para o circuito intrínseco de neurónios motores e para os GPC (Shah et al., 2013).

Ao TNRFI confere-se o objectivo de restaurar a funcionalidade aos doentes com lesões medulares clinicamente interpretadas como completas que são indicativas de ausência de sensibilidade à dor profunda (Martins, 2015a; Lewis et al., 2017).

Na ponte entre a medicina humana e a medicina veterinária, a plasticidade sináptica é similar (Martins, 2015b), conferindo assim a possibilidade de repor a funcionalidade em doentes de grau 0 segundo a escala de Frankel modificada (Frankel et al., 1969), por duas vertentes: recuperação da sensibilidade à dor profunda ou criação de uma marcha reflexa involuntária

coordenada por neuromodulação da reorganização de plasticidade sináptica neural, a que chamamos de locomoção fictícia.

Perante a elaboração dos conceitos de neurociência, realizou-se um estudo retrospectivo em cães de grau 0 segundo a escala de Frankel modificada (Frankel et al., 1969), de modo a aferir o papel primordial do TNRFI na obtenção de uma funcionalidade por locomoção voluntária (LV) ou por locomoção fictícia funcional (LFF). O estudo pretendeu, para além do referido, saber qual a percentagem de recuperação da sensibilidade à dor profunda, uma vez que este é um factor de prognóstico, e o tempo médio necessário para atingir a funcionalidade motora.

## **1. Lesões da medula espinhal**

As lesões da medula espinhal são bastante comuns em cães e são causadas principalmente por traumatismos, tromboembolismo fibrocartilágneo ou pelo surgimento de hérnias discais secundárias a doença degenerativa do disco intervertebral (Bagley, 2005; Brisson, 2010; Rousse et al., 2016). As hérnias de Hansen tipo I são mais comuns em cães de raças condrodistróficas entre os 3 e 7 anos de idade e a sua gravidade pode variar, conduzindo a quadros clínicos que podem variar de hiperestesia espinhal a plegia sem sensibilidade à dor profunda (Brisson, 2010; Kranenburg et al., 2013; Grossbard et al., 2014; Thomas, Fingerroth, & Hagman, 2014; Rousse et al., 2016). As hérnias de Hansen tipo II ocorrem em raças não condrodistróficas a partir dos 6-8 anos de idade e são caracterizadas por haver uma manifestação clínica gradual, associada normalmente a quadros clínicos menos graves (Brisson, 2010). Os traumatismos conduzem muitas vezes a fracturas e a luxações vertebrais, e, secundariamente, a lesão medular (LM) por compressão, laceração e contusão. As fracturas e luxações têm normalmente prognóstico bastante desfavorável devido ao risco de paraplegia permanente, especialmente nos animais sem sensibilidade à dor profunda (SDP) (Araújo et al., 2017). O tromboembolismo fibrocartilágneo tem maior prevalência em cães adultos de grande porte e ocorre quando material fibrocartilágneo semelhante ao do núcleo pulposo do disco intervertebral faz oclusão dos vasos que irrigam a medula espinhal, causando necrose medular por isquémia (De Risio & Platt, 2010). A recuperação após lesões agudas da medula é variável, existindo alguma controvérsia em relação aos factores que a condicionam, contudo pensa-se que alguns deles são o tipo de lesão, a sua localização, os sinais clínicos, a rapidez do seu desenvolvimento, a sua duração e o tratamento que é aplicado (Davis & Brown, 2002; Ferreira, Correia, & Jaggy, 2002; Macias, Mckee, May, & Innes, 2002; Olby et al., 2003; Ruddle et al., 2006; Webb, Ngan, & Fowler, 2010; Jeffery et al., 2016; Shaw et al., 2017).

O tratamento poderá ser conservativo ou recorrer à cirurgia e é, por vezes, seguido por uma abordagem de neuroreabilitação funcional, sendo sempre adaptado a cada doente. De modo a potencializar a recuperação total do animal, é necessário que este seja acompanhado

durante todo o processo e que comece, o mais precocemente possível, um protocolo de NRF, de modo a atingir a funcionalidade total. Em animais sem sensibilidade à dor profunda, o objectivo da NRF é potencializar a recuperação da mesma ou, caso isto não seja possível, o aparecimento de locomoção fictícia funcional (LFF) e assim garantir a independência dos mesmos (Martins, 2015a). Os protocolos de NRF envolvem a associação de várias modalidades terapêuticas, como o treino locomotor (TL), a estimulação eléctrica e o uso de fármacos e podem ser aplicados em animais com lesão medular incompleta e funcionalmente completa (Martins, 2015a).

## **2. Locomoção**

A capacidade de um animal se mover é uma das características mais importantes da vida animal (Kiehn, 2006). A locomoção é o acto de auto-propulsão do animal que permite o seu suporte e movimentação (Kandel, Schwartz, Jessell, Siegelbaum, & Hudspeth, 2013; Uemura, 2015a). É definida como uma série de movimentos rítmicos coordenados bilateralmente, que conduzem ao movimento do corpo para a frente. A locomoção é o resultado coordenado da flexão e extensão de vários músculos do animal, nomeadamente dos membros e da coluna vertebral. Existem alguns padrões típicos de locomoção que são usados pelos animais quadrúpedes: o passo, o trote e o galope (Guertin, 2014).

O passo é um andamento em que há, em todos os momentos, pelo menos uma das extremidades dos membros em contacto com o solo. O ciclo da marcha ou ciclo locomotor é usado para descrever a locomoção. Cada ciclo tem duas fases: a fase de suspensão, em que a extremidade do membro está no ar e se dirige cranialmente (mediada pelos músculos flexores) e a fase de apoio, em que a extremidade do membro está no solo e o membro se move caudalmente (mediada pelos músculos extensores) (Guertin, 2014; Uemura, 2015a).

### **2.1. Controlo da locomoção**

O controlo da locomoção nos animais vertebrados está dependente de vários sistemas neurais que garantem a propulsão, a orientação corporal, nomeadamente o controlo da postura e do equilíbrio, e o controlo da direcção (Guertin, 2014).

Quando se inicia a locomoção, determinadas áreas do cérebro e tronco cerebral enviam sinais através dos feixes motores descendentes até à medula espinhal, desencadeando e modulando a actividade locomotora que é gerada por um circuito de neurónios localizado nos segmentos lombares da medula, designados de geradores de padrão central (GPC) (Kiehn, 2006; Guertin, 2014). Este circuito recebe a informação que é recolhida periféricamente nos receptores sensoriais dos músculos e pele e adapta a locomoção a diferentes situações (Guertin, 2014).

No animal quadrúpede, a locomoção é caracterizada pela coordenação dos membros torácicos (MT) e membros pélvicos (MP), o que é facilitado pela existência de feixes proprioespinhais que conectam os GPC de ambas as intumescências (Rossignol & Frigon, 2011).

Resumidamente, o controlo da locomoção é bastante complexo e envolve três partes: o sistema motor somático que inclui os centros motores supraespinhais do tronco cerebral e do córtex motor e os feixes motores descendentes; o sistema sensorial somático; e os GPC (Kiehn, 2006; Rossignol, Dubuc, & Gossard, 2006; Rossignol & Frigon, 2011; Guertin, 2014). Em situações normais, estes três mecanismos de controlo estão em equilíbrio, sendo que pequenos ajustes compensatórios são suficientes para atender às exigências do sistema locomotor (Rossignol & Frigon, 2011; Gossard et al., 2015).

Quando há uma lesão na medula e este equilíbrio é perdido, estes mecanismos ajustam-se e adaptam-se e os animais conseguem recuperar um determinado nível de locomoção devido a mudanças nos feixes motores descendentes remanescentes, nos reflexos espinhais segmentares, sistema sensorial somático e na própria medula (Barriere, Leblond, Provencher, & Rossignol, 2008; Ghosh et al., 2009; Martinez, Delivet-Mongrain, Leblond, & Rossignol, 2011; Gossard et al., 2015). Se a lesão medular for grave e possivelmente completa, deixa de haver passagem de informação das estruturas que se encontram acima do local da lesão até à intumescência lombar, pelo que a locomoção deixa de ser voluntária e passa a designar-se locomoção fictícia (Klein, 2013; Martinez & Rossignol, 2013; Gossard et al., 2015; Uemura, 2015a).

### **3. Abordagem à neuroanatomia**

#### **3.1. O sistema motor somático**

O controlo central do movimento ocorre em estruturas supraespinhais, como o córtex motor, o cerebelo e o tronco cerebral. É a partir do córtex motor e do tronco cerebral que se originam os feixes medulares motores descendentes, que permitem a comunicação entre estas estruturas e a medula espinhal e neurónios motores inferiores (Klein, 2013). Estes são essenciais para direccionar, iniciar e finalizar os movimentos, para a coordenação, para controlo da postura e dos ajustes posturais necessários e transmissão do impulso nervoso para a medula espinhal (Klein, 2013; Uemura, 2015a). As despolarizações dos feixes descendentes não controlam todos os aspectos da locomoção, mas condicionam ou modulam a acção dos GPC, iniciando, modificando ou terminando a actividade locomotora (Uemura, 2015a).

Os feixes medulares motores do neurónio motor superior (NMS) descem a medula espinhal pelo cordão medular ventral ou lateral e controlam os neurónios motores inferiores (NMI), principalmente através de interneurónios excitatórios ou inibitórios. Cada feixe motor tem

tarefas específicas, mas a redundância de tarefas entre os feixes motores é uma das razões que permite a recuperação funcional do animal após lesões medulares (Uemura, 2015a). De acordo com o seu percurso e a sua localização, podem ser classificados em sistema piramidal e extrapiramidal (Jaggy & Spiess, 2010; Klein, 2013; Uemura, 2015a).

### **3.1.1. O sistema piramidal**

O sistema piramidal tem origem no córtex cerebral e forma as pirâmides na superfície ventral da medula oblonga (Jaggy & Spiess, 2010; Klein, 2013; Uemura, 2015a). Do sistema piramidal fazem parte: o feixe corticopontino que se projecta para a ponte e posteriormente para o cerebelo; o feixe corticonuclear que se projecta para os núcleos motores do tronco cerebral; e o feixe corticoespinhal que se divide em feixe corticoespinhal ventral e feixe corticoespinhal lateral (Figura 1) (Uemura, 2015a). O feixe corticoespinhal lateral é responsável pelos movimentos mais especializados e elaborados de que os mamíferos têm capacidade e está associado ao controlo voluntário dos movimentos das extremidades. O feixe corticoespinhal ventral permite o controlo voluntário dos músculos posturais (Klein, 2013; Uemura, 2015a).

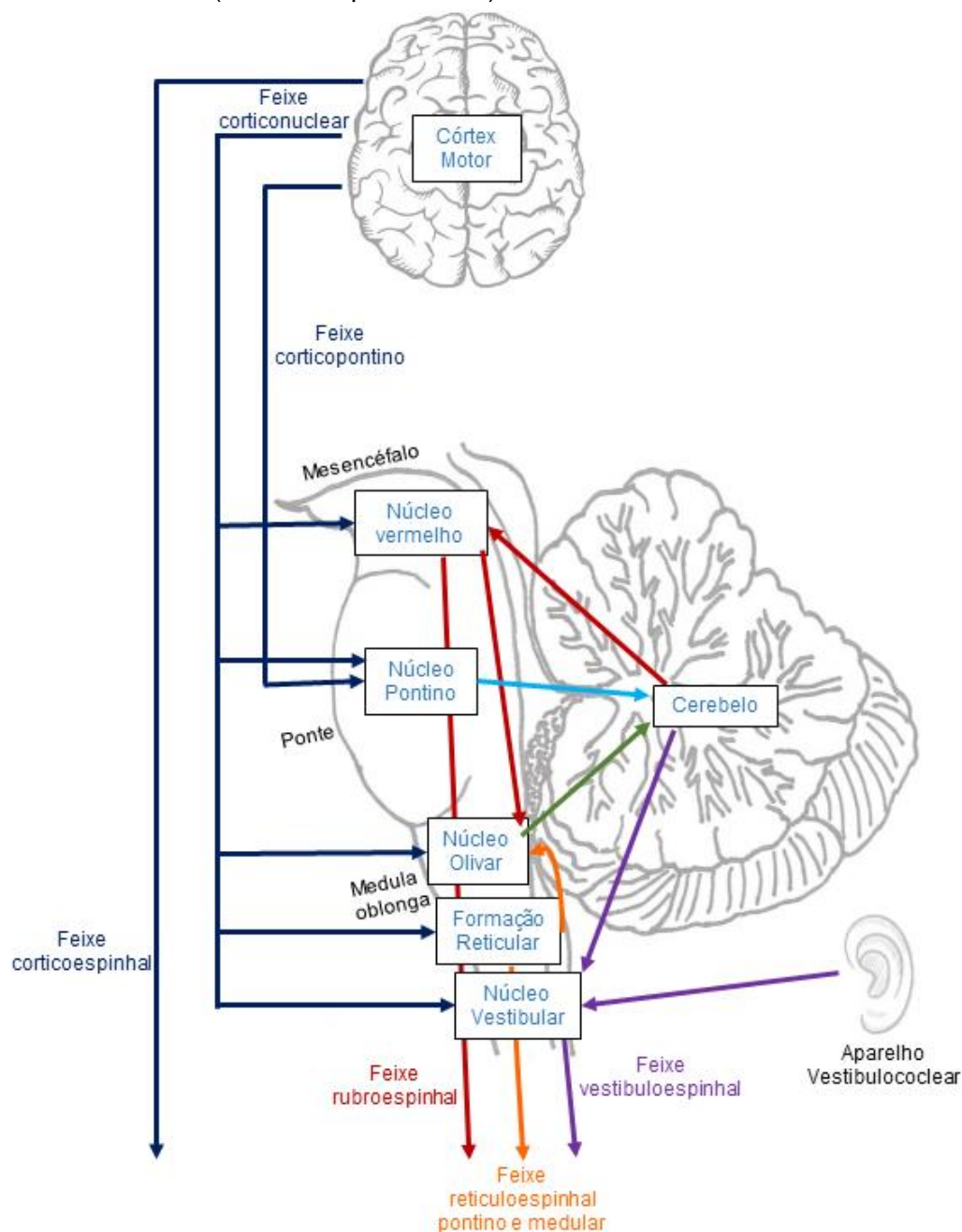
### **3.1.2. O sistema extrapiramidal**

O sistema extrapiramidal é composto pelos feixes motores descendentes que têm origem nos núcleos motores do tronco cerebral (Figura 1). Estes podem ter como função a manutenção e ajuste da postura e da orientação da cabeça, como é o caso dos feixes reticuloespinhal pontino, vestibuloespinhal e tectoespinhal; ou regular movimentos voluntários especializados, caso do feixe rubroespinhal e reticuloespinhal medular (Klein, 2013).

O feixe vestibuloespinhal recebe informação do aparelho vestibular e do cerebelo e controla a musculatura extensora proximal, fazendo ajustamentos compensatórios da postura e do tónus dos músculos antigravidade (Klein, 2013; Martinez & Rossignol, 2013). O feixe tectoespinhal tem acção semelhante, embora os seus axónios se projectem apenas até à região cervical superior, pois está associado ao movimento reflexo da cabeça em direcção a estímulos ambientais. A formação reticular dá origem aos feixes reticuloespinhal pontino e reticuloespinhal medular. O feixe reticuloespinhal pontino facilita os neurónios motores  $\alpha$  e  $\gamma$  que inervam os músculos extensores e inibe os neurónios motores dos músculos flexores; o feixe reticuloespinhal medular tem acção contrária (Klein, 2013). Assim, o primeiro tem uma acção relacionada com a manutenção da postura e tónus muscular dos músculos extensores, enquanto o segundo é importante para a execução de movimentos estereotipados não especializados, como é o caso da locomoção. Apesar do seu papel importante para o suporte do peso corporal e para a manutenção e ajuste da postura no início e durante a locomoção (Klein, 2013), verificou-se que com treino locomotor os animais conseguiam voltar a andar, mesmo quando havia lesões extensas nos feixes motores descendentes (Jiang & Drew, 1996).

No núcleo vermelho origina-se o feixe rubroespinal que se projecta para a medula onde inerva os músculos distais dos membros, normalmente flexores, associados a movimentos voluntários especializados das extremidades. Este feixe tem um papel importante na iniciação do movimento e no controlo da sua velocidade (Klein, 2013). O feixe rubroespinal é funcionalmente semelhante ao feixe corticoespinal, sendo o mais importante para o controlo do movimento voluntário em animais quadrúpedes, como o cão e o gato (Hultborn & Nielsen, 2007; Uemura, 2015a). No entanto, o gato é um caso especial, uma vez que, para ocorrer modulação da locomoção e coordenação do movimento, necessita que parte do feixe corticoespinal esteja íntegro. Nos primatas, o sistema piramidal, nomeadamente o feixe corticoespinal, é o que tem mais relevância (Hultborn & Nielsen, 2007).

Figura 1 – Esquema representativo dos feixes motores descendentes, sua origem e trajecto no tronco cerebral (elaborado pela autora).



Durante a locomoção, os feixes medulares descendentes vestibuloespinhal e reticuloespinhal pontino actuam na fase de apoio, facilitando a acção dos músculos extensores; os feixes corticoespinhal, rubroespinhal e reticuloespinhal medular facilitam a flexão e, portanto, a fase de suspensão (Klein, 2013; Uemura, 2015a).

### **3.1.3. A postura**

O sistema motor mantém a postura corporal ao facilitar o tónus excitatório nos circuitos motores que excitam os músculos extensores e inibem os músculos flexores e ao modular os reflexos miotáticos (Uemura, 2015a). Os reflexos miotáticos permitem ao sistema nervoso central (SNC) fazer ajustes automáticos e inconscientes ao grau de estiramento dos músculos que são impostos pelas alterações que ocorrem na posição corporal (Klein, 2013). Os músculos extensores são primariamente músculos posturais ou antigravitacionais e são excitados pelos feixes reticuloespinhal pontino e vestibuloespinhal (Uemura, 2015a).

A força da gravidade conduz ao encurtamento dos músculos flexores e estiramento dos músculos extensores, o que por sua vez provoca a activação dos seus fusos musculares e excitação das fibras sensoriais Ia. Nos reflexos monossinápticos estas estabelecem sinapses directamente com o NMI  $\alpha$  que inerva o mesmo músculo, causando a contracção das fibras musculares extrafusais e, portanto, a manutenção do tónus muscular. Por outro lado, a activação simultânea do NMI  $\alpha$  e  $\gamma$  pelos feixes motores descendentes permite que haja encurtamento das fibras intrafusais e, portanto, que se mantenha a sensibilidade do fuso muscular, de maneira a que a informação proprioceptiva seja contínua e permita a manutenção da postura (Klein, 2013). Quando ocorre excitação de um grupo muscular, há inibição do grupo muscular antagonista ipsilateral. Quando ocorre flexão de um membro, há extensão do membro contralateral, de modo a manter a postura (um exemplo é o reflexo extensor cruzado) (Uemura, 2015a).

### **3.2. O sistema sensorial somático**

O sistema sensorial somático recolhe informação através de receptores sensoriais que se encontram na pele, tendões, articulações, músculos esqueléticos e órgãos internos e gera sinais fásicos, que são enviados para a medula espinhal (Rossignol, 2006; Rossignol et al., 2006; Uemura, 2015b). Os receptores são sensíveis a estímulos químicos, térmicos e mecânicos: os que se encontram na pele são sensíveis ao toque, temperatura, dor e pressão e os que se encontram em tecidos mais profundos recolhem informação relacionada com a pressão, vibração, dor profunda e propriocepção (Jaggy & Spiess, 2010; Uemura, 2015b). Os proprioceptores e mecanoreceptores da pele, músculos e articulações são os mais importantes na locomoção (Tabela 3, anexo I) (Rossignol, 2006; Rossignol et al., 2006).

As fibras sensoriais que recolhem estas informações chegam à medula espinhal pelo corno dorsal da medula e podem estabelecer sinapses com NMI, desencadeando uma resposta

motora; podem ascender pela medula espinhal, através dos feixes somatossensoriais ascendentes medulares (Tabela 4, anexo I), até chegar a outros segmentos medulares ou ao tronco cerebral e ao tálamo que posteriormente projecta esses sinais para a área somatossensorial do córtex cerebral (Uemura, 2015b); ou podem actuar nos GPC (Hultborn & Nielsen, 2007; Guertin, 2014), modulando a resposta locomotora (Rossignol et al., 2006).

A resposta sensorial durante o movimento tem grande importância no controlo dos tempos de cada uma das fases do ciclo da marcha, modula o padrão da actividade muscular e contribui para a excitação dos neurónios motores, o que permite a adaptação a longo prazo da actividade locomotora. Apesar desta resposta sensorial não ser necessária para produzir o ritmo básico da locomoção, é crítica para a sua adaptação às exigências do ambiente, pois possibilita que o animal faça rápidos ajustes da postura e da marcha a obstáculos e a terrenos desnivelados (Rossignol et al., 2006; Hultborn & Nielsen, 2007; Guertin, 2014).

Como referido anteriormente, os estímulos que advêm de receptores sensoriais, nomeadamente dos mecanoreceptores de carga e estiramento dos músculos e da pele, têm grande relevância na alternância de fases do ciclo da marcha. A informação oriunda dos receptores que se encontram nos músculos flexores e extensores da anca são especialmente importantes para este propósito em gatos (Pearson, 2008; Rossignol et al., 2015).

Os estímulos dos mecanoreceptores cutâneos dos membros estão envolvidos no seu posicionamento, o que é importante no decorrer de actividades locomotoras complexas (Bouyer & Rossignol, 2003b). A activação dos receptores localizados na superfície dorsal do membro durante a fase de suspensão induz um reflexo que permite aos gatos ultrapassar obstáculos (Forssberg, 1979); a activação dos receptores da sua superfície plantar aumenta a actividade dos músculos extensores em gatos durante o treino no tapete rolante terrestre e na locomoção fictícia (Guertin, Angel, Perreault, & McCrea, 1995). A informação relativa à carga muscular dos músculos extensores durante a fase de apoio que é transmitida por fibras Ib a partir do órgão tendinoso de Golgi, inibe a actividade flexora, uma vez que a carga do membro em estação tem de diminuir antes que haja transição para a fase de suspensão (Prochazka, Gillard, & Bennett, 1997).

Os danos tecidulares que ocorrem na lesão medular conduzem a alterações nos circuitos medulares, na sua regulação e na interacção dos estímulos sensoriais periféricos com os GPC (Rossignol & Frigon, 2011). A importância dos estímulos sensoriais difere consoante se trata de uma lesão medular com ou sem impulsos supraespinhais (ISE), uma vez que no caso da lesão medular sem ISE os estímulos sensoriais tornam-se a única fonte de estímulos excitatórios. A existência de um sistema sensorial intacto é um pré-requisito para a reactivação, reorganização e funcionalidade dos GPC, uma vez que conduz à activação dos circuitos espinhais (Edgerton, Tillakaratne, Bigbee, de Leon, & Roy, 2004; Rossignol, 2006; Rossignol et al., 2006; Hultborn & Nielsen, 2007; Rossignol & Frigon, 2011), promovendo a



recuperação da locomoção. As vias aferentes dos músculos flexores da anca, extensores do tarso e dos receptores cutâneos são de extrema importância devido ao seu acesso directo aos GPC, potenciando a locomoção fictícia em gatos (Frigon, Sirois, & Gossard, 2010).

A importância dos estímulos sensoriais em gatos adultos que sofreram lesão sem ISE tornou-se evidente quando se concluiu que a lesão de nervos cutâneos dos MP conduz a uma maior dificuldade na recuperação da locomoção dos membros pélvicos (Bouyer & Rossignol, 2003b; Frigon & Rossignol, 2009). No caso da lesão medular incompleta, os feixes motores descendentes remanescentes constituem outra potencial fonte de activação dos GPC (Hultborn & Nielsen, 2007).

### **3.2.1. A propriocepção**

Os proprioceptores, como o fuso muscular e o órgão tendinoso de Golgi, são receptores que recolhem informações que permitem ao animal ter noção da posição dos membros e do corpo, sendo essenciais para a regulação da postura e do movimento. Estes encontram-se no músculo esquelético, tendões e articulações. Os sinais captados pelos proprioceptores ascendem pelos feixes somatossensoriais ascendentes e chegam ao cerebelo (propriocepção subconsciente) e ao córtex cerebral (propriocepção consciente). A propriocepção consciente permite que o animal tenha noção da sua posição e dos seus movimentos em relação à força aplicada, direcção, amplitude e ritmo, sendo necessária para o planeamento e aprendizagem motora, enquanto a propriocepção subconsciente é importante para a sincronização da actividade muscular e para o equilíbrio (Uemura, 2015b).

### **3.2.2. A dor**

A dor é induzida pela estimulação de nociceptores presentes na pele, músculos, tendões, perióstio e cápsulas articulares que podem ser classificados como térmicos, mecânicos, polimodais e silenciosos. A maior parte dos nociceptores são receptores de terminação livre (Uemura, 2015b).

Os sinais dos nociceptores térmicos e mecânicos são transmitidos por fibras mielinizadas A $\delta$ , que transmitem os impulsos de forma rápida, estando associadas à dor aguda. Os nociceptores polimodais respondem a estímulos térmicos, mecânicos e químicos de alta intensidade, transmitindo os seus sinais por fibras mielinizadas rápidas A $\delta$  ou por fibras C. As fibras C não são mielinizadas, tendo uma velocidade de condução do impulso bastante inferior e estão associadas à dor crónica. Os nociceptores silenciosos encontram-se nas vísceras e respondem a alterações físicas e químicas (Uemura, 2015b; Martins et al., 2018).

A sensibilidade superficial tem origem nos receptores da pele, sendo que as fibras mielinizadas responsáveis pela sensação de dor superficial ascendem pelo corno dorsal da medula no feixe espinocervicotalâmico, bilateralmente (Prada, 2014). Os receptores que são

responsáveis pela sensibilidade à dor profunda encontram-se em tecidos mais profundos, como o tecido ósseo. As fibras responsáveis pela sensação de dor profunda são finas e não mielinizadas, ascendendo pelo cordão ventral e lateral da medula espinhal, bilateralmente, nos feixes espinoreticulares e estabelecendo várias conexões intersegmentais na sua trajetória, chegando ao tálamo de forma difusa (Prada, 2014; Uemura, 2015b; Martins & Ferreira, 2018). Posteriormente, pode haver projecção dos estímulos dolorosos no córtex cerebral, local onde são desencadeadas respostas comportamentais (Prada, 2014; Uemura, 2015b).

Devido à sua localização, o feixe espinoreticular é o menos atingido quando há lesão medular, razão pela qual a sensibilidade à dor profunda é a última função medular a ser perdida em caso de lesão, sendo um factor de prognóstico bastante importante (Jaggy & Spiess, 2010; Dewey, da Costa, & Fletcher, 2016; Martins & Ferreira, 2018).

A taxa de sucesso da recuperação de cães paraplégicos sem sensibilidade à dor profunda varia entre 30 e 70% em doentes de maneio cirúrgico (Butterworth & Denny, 1991; Scott & McKee, 1999; Olby et al., 2003; Ito et al., 2005; Jeffery et al., 2016; Rousse et al., 2016; Langerhuus & Miles, 2017). Olby et al. (2003) encontraram uma associação entre a idade e o peso dos animais e o tempo necessário para recuperar a ambulação em animais que readquiriram a SDP, sendo que quanto menor o peso e a idade mais rápida a recuperação. Contudo, num estudo recente de Jeffery et al. (2016) não se encontrou associação entre a idade e a recuperação de cães paraplégicos sem sensibilidade à dor profunda.

O prognóstico é reservado se a SDP não retornar em 2 a 4 semanas após a abordagem cirúrgica (Brisson, 2010; Coates, 2013), contudo, verificou-se que se os animais iniciarem precocemente um protocolo de NRF (2 a 3 dias após a lesão ou cirurgia), a SDP poderá surgir entre a 5ª e a 6ª semana de NRF (Martins & Ferreira, 2018).

### **3.3. Os geradores de padrão central**

Os geradores espinhais de padrão central são uma rede de circuitos neuronais locais que geram movimentos rítmicos e repetitivos, como a locomoção, a mastigação e a respiração (Marder & Calabrese, 1996).

Os GPC para a locomoção são um circuito de interneurónios da substância cinzenta da medula espinhal que estão interconectados e que modulam a actividade dos neurónios motores de forma repetitiva e oscilatória, de modo a gerar o padrão básico das actividades musculares rítmicas e coordenadas que originam a locomoção (Kiehn, 2006; Barriere et al., 2008; Klein, 2013; Guertin, 2014; Uemura, 2015a; Gallucci et al., 2017). Este circuito neural está geneticamente programado (Forssberg, Grillner, & Halbertsma, 1980) de modo a gerar o ritmo locomotor dos membros pélvicos caracterizado pela flexão e extensão dos músculos de

um membro pélvico na fase oposta do membro contralateral (Barriere et al., 2008; Uemura, 2015a).

Após lesão sem ISE, este circuito passa a trabalhar de forma autónoma (Grillner & Zangger, 1979), sendo em grande parte responsável pela recuperação do movimento dos membros pélvicos e da locomoção nestes animais (Barriere et al., 2008). Isto é possível porque os GPC geram o padrão rítmico básico da locomoção de forma independente dos centros motores supraespinhais. Desta forma, por exemplo, um gato com uma lesão medular sem ISE que deixa de receber informações vindas dos feixes motores descendentes, pode vir a andar no tapete rolante terrestre com suporte parcial do peso corporal, mas não tem controlo locomotor voluntário da locomoção, denominando-se esta locomoção fictícia (Klein, 2013; Martinez & Rossignol, 2013; Gossard et al., 2015; Uemura, 2015a).

### **3.3.1. Caracterização dos geradores de padrão central**

Foi proposto que os GPC são compostos por dois níveis ou módulos, sendo que o nível gerador de ritmo e o de formação do padrão locomotor estão separados. Neste modelo de GPC, o gerador de ritmo controla as características do ritmo, nomeadamente o período do ciclo, a duração das várias fases da marcha e transições e envia esta informação para o nível em que há a formação do padrão rítmico, que depois coordena a actividade motora e encaminha essa informação aos circuitos intrínsecos intraespinhais de neurónios motores. Nos animais quadrúpedes, os quatro membros são controlados por vários GPC que estão interconectados pelas vias proprioespinais de modo a coordenar a actividade muscular (McCrea & Rybak, 2008).

Os estímulos dos mecanorreceptores periféricos ou dos feixes motores descendentes podem regular a actividade a qualquer um destes níveis: geração de ritmo, formação do padrão ou nos circuitos intrínsecos intraespinhais de neurónios motores (McCrea & Rybak, 2008).

### **3.3.2. Localização dos geradores de padrão central**

Nos mamíferos quadrúpedes, os GPC da locomoção encontram-se nas intumescências da medula espinhal, bilateralmente e simetricamente (Grillner, 2006). As capacidades ritmogénicas dos GPC dos MP estão distribuídas ao longo da medula lombosagrada, mas com um gradiente de excitabilidade rostrocaudal, ou seja, os primeiros segmentos medulares têm maior capacidade ritmogénica do que os últimos (Kiehn, 2006; Rossignol & Frigon, 2011). Sabe-se que determinados segmentos são críticos para a geração de ritmo, como é o caso do segmento L1-L2 nos roedores (Bertrand & Cazalets, 2002; Magnuson et al., 2005) e L3-L4 nos gatos (Marcoux & Rossignol, 2000; Langlet, Leblond, & Rossignol, 2005; Delivet-Mongrain, Leblond, & Rossignol, 2008). Geralmente, a lesão destes segmentos conduz a graves défices motores ou mesmo à incapacidade dos animais se locomoverem (Kiehn,

2006). Outros autores também referem a importância do segmento L2-L3 (Frigon & Rossignol, 2006; Rossignol et al., 2015; Araújo et al., 2017; Gallucci et al., 2017).

### **3.3.3. Regulação dos geradores de padrão central**

No SNC normal, os GPC são regulados pelos feixes motores descendentes (feixes rubroespinal, corticoespinal e reticuloespinal) e pelos estímulos aferentes provenientes dos receptores dos músculos e da pele que são activados pelos movimentos dos membros e que permitem a adaptação da actividade muscular às exigências externas em cada momento (MacKay-Lyons, 2002; Rossignol et al., 2015). A actividade deste circuito é ainda alterada pela libertação de neuromoduladores que modificam as propriedades dos circuitos neuronais e dos neurónios, modificando os canais iónicos e conduzindo a alterações celulares e sinápticas (MacKay-Lyons, 2002; Grasso, 2004). Nos circuitos dos GPC, os neuromoduladores podem ser considerados como intrínsecos ou extrínsecos, dependendo se fazem parte dos GPC ou se modulam a actividade destes circuitos a partir de outras zonas do SNC (Katz, 1995).

Os GPC, por sua vez, regulam a activação e inibição dos neurónios motores e de neurónios proprioespinais que não participam na ritmogénese. Os neurónios motores recebem padrões alternados rítmicos excitatórios glutamatérgicos e inibitórios glicinérgicos durante as fases activas e inactivas, respectivamente (Grillner, 2003). As sinapses excitatórias conduzem à actividade rítmica e a inibição é necessária para o alternar entre a flexão e a extensão e entre o membro esquerdo e o direito (Grillner, 2003; Kiehn, 2006). Quando uma população de neurónios motores é excitada, a população antagonista é inibida. Os GPC também têm capacidade para modular os estímulos que recebem (Rossignol et al., 2006, 2015).

### **3.3.4. Propriedades intrínsecas dos neurónios geradores de padrão central**

O ritmo locomotor é gerado por neurónios espinhais específicos, chamados células marca-passo, caracterizadas por terem um potencial de membrana oscilatório inerente que lhes permite despolarizarem interneurónios que não têm estas propriedades (Brocard, Tazerart, & Vinay, 2010). Esta capacidade deve-se à activação de uma corrente iónica despolarizante com voltagem mais reduzida que as correntes responsáveis pelo potencial de acção, de modo a aproximar a célula do limiar de excitação (Brocard et al., 2010). Estas correntes chamam-se correntes despolarizantes persistentes (CDP) e estão associadas a propriedades marca-passo em diferentes populações neuronais supraespinhais (Wu et al., 2005; Brocard, Verdier, Arsenault, Lund, & Kolta, 2006). As CDP podem funcionar como um mecanismo primário voltagem-dependente que gera e regula o ritmo locomotor (Brocard et al., 2010).

As células marca-passo estão acopladas electricamente umas às outras, de modo a tornarem-se activas em simultâneo e fazerem descargas sincronizadas. Considera-se que elas são a base do gerador de ritmo locomotor (Brocard et al., 2010).

Os neuromoduladores libertados pelos feixes descendentes, como a serotonina e a norepinefrina, podem modular a amplitude e o limiar das CDP e, desta forma, conduzir a alterações no estímulo motor, de modo a adaptar o ritmo locomotor às necessidades (Heckman, Lee, & Brownstone, 2003; Brocard et al., 2010).

#### **4. Locomoção fictícia**

O termo locomoção fictícia (LF), também denominado *spinal walking* ou locomoção sem estímulo supraespinal, é usado para descrever a aquisição de locomoção involuntária em mamíferos paraplégicos devido a lesões medulares funcionalmente completas a nível toracolombar (Jaggy & Spiess, 2010; Araújo et al., 2017; Gallucci et al., 2017). A locomoção fictícia é uma marcha reflexa e involuntária que resulta de interações entre os GPC dos membros pélvicos e a resposta sensorial proprioceptiva do corpo, na ausência de informações provenientes do cérebro através dos feixes motores descendentes (Edgerton et al., 2004; Kiehn, 2006; Martinez & Rossignol, 2013).

A locomoção só é considerada fictícia quando o animal não tem sensibilidade à dor profunda, uma vez que estando esta presente a locomoção é voluntária. Como referido anteriormente, a perda da sensibilidade à dor, especialmente à dor profunda, ocorre em lesões graves da medula espinal, estando por isso associada a um prognóstico desfavorável (Jaggy & Spiess, 2010; Dewey, da Costa, & Fletcher, 2016).

A locomoção fictícia está bem descrita em gatos, existindo vários estudos que a documentam (Shurrager & Dykman, 1951; Forssberg et al., 1980; Barbeau & Rossignol, 1987; Nakada, Hodgson, de Leon, Roy, & Edgerton, 1994; Gossard, 1996; Guertin et al., 1995; Rossignol et al., 1998; Marcoux & Rossignol, 2000; Bouyer & Rossignol, 2003a, 2003b; Giroux, Chau, Barbeau, Reader, & Rossignol, 2003; Langlet et al., 2005; Delivet-Mongrain et al., 2008; Pearson, 2008; Frigon & Rossignol, 2009; Martinez et al., 2011; Martinez, Delivet-Mongrain, Leblond, & Rossignol, 2012; Zhong et al., 2012; Martinez & Rossignol, 2013). Apesar de haver menos estudos em cães, sabe-se que estes também podem desenvolver locomoção fictícia (Shurrager & Dykman, 1951; Blauch, 1977; Handa, Naito, Watanabe, Komatsu, & Shimizu, 1986; Olby et al., 2003; Araújo et al., 2017; Gallucci et al., 2017; Hu, Jeffery, & Granger, 2018).

##### **4.1. Factores que condicionam o desenvolvimento de locomoção fictícia**

Em gatos, o desenvolvimento de locomoção fictícia parece ser mais célere do que no caso dos cães (Forssberg et al., 1980; Barbeau & Rossignol, 1987; Langlet et al., 2005; Zhong et al., 2012), em que este processo demora vários meses. Na população estudada por Araújo et

al. (2017), o tempo médio para o desenvolvimento de LF foi de cerca de 4 meses (115 dias), Handa et al. (1986) descreveram um tempo médio de 4 meses com um *plateau* aos 6 meses e, no estudo de Olby et al. (2003), o tempo médio para atingir a locomoção fictícia foi de 9 meses, com um máximo de 18 meses. Já Gallucci et al. (2017) referem um tempo mediano de aproximadamente 2,5 meses (75,5 dias) para o desenvolvimento de LF, com um mínimo de 16 dias e um período máximo de 350 dias. Destes estudos, os únicos em que houve aplicação de um protocolo de reabilitação foram os de Araújo et al. (2017) e Gallucci et al. (2017).

Estudos sugerem que para além da espécie, também a idade do animal condiciona o tempo para o desenvolvimento da LF. Shurrager & Dykman (1951) descreveram que quanto mais novos os doentes no momento da secção medular, melhor o seu desempenho posterior (Shurrager & Dykman, 1951). Gallucci et al. (2017) descreveram que animais jovens (menos de 5 anos) tinham maior probabilidade de desenvolver LF, contudo também foi descrito o desenvolvimento de LF em cães adultos (Handa et al., 1986). Neste último estudo, foi referido ainda que embora o desenvolvimento de LF nos animais mais velhos ocorra mais lentamente do que nos animais mais jovens, o processo é idêntico.

O peso, a inclusão ou não de um protocolo de fisioterapia no tratamento do animal e o momento de início da fisioterapia também podem condicionar o desenvolvimento ou não de LF (Gallucci et al., 2017). Embora na literatura não se encontre mais informação específica que possibilite fazer uma associação directa entre o desenvolvimento de LF e o peso do animal, este estudo mostrou que cães com peso inferior a 7,8 kg (considerados de pequeno porte) tiveram uma probabilidade significativamente mais alta de desenvolver LF. Contudo, cães de grande porte também podem obter LF, tendo sido descrito na mesma população o caso de um cão de 26 kg com LF (Gallucci et al., 2017).

Segundo Gallucci et al. (2017), cães paraplégicos sem sensibilidade à dor profunda que fazem tratamentos de fisioterapia intensiva têm uma boa probabilidade de desenvolver locomoção fictícia (59% nesta população). Este valor contrasta com o encontrado num estudo prévio por Olby et al. (2003), em que a recuperação da capacidade de andar sem sensibilidade à dor profunda numa população idêntica à do estudo anterior foi de apenas 11%. Esta diferença na funcionalidade atingida pode dever-se ao facto destes animais não terem sido submetidos a um protocolo de reabilitação funcional. Previamente, já Dykman & Sherrington (1951) tinham referido uma correlação positiva entre o número de horas de treino e o desempenho ou funcionalidade do animal. Outros estudos em gatos corroboram esta ideia, conferindo importância ao treino locomotor na recuperação da estação e da locomoção após lesão medular (Battistuzzo, Callister, Callister, & Galea, 2012; Martinez et al., 2012; Rossignol et al., 2015). O início precoce da fisioterapia foi associado positivamente com o desenvolvimento de LF (Gallucci et al., 2017).

Ainda em relação à funcionalidade atingida, Handa et al. (1986) descreveram que 78% da sua amostra desenvolveu LF. Contudo, as lesões dos animais incluídos neste estudo foram obtidas de forma experimental, pelo que a recuperação de animais com lesões “espontâneas” poderá variar. Araújo et al. (2017) descreveram que 31% dos cães sem SDP desenvolveram esta condição locomotora.

#### **4.2. Características da locomoção fictícia**

Os animais que após lesão medular grave não recuperaram a sensibilidade à dor profunda nos MP e cauda, mas conseguem andar de forma involuntária e inconsciente, embora permaneçam atáxicos, desenvolveram LF (Olby et al., 2003; Jeffery et al., 2016; Araújo et al., 2017; Gallucci et al., 2017). Nestes animais, os reflexos patelares e flexores dos membros pélvicos são normais e não há coordenação entre os membros torácicos e pélvicos, tendo dificuldades em fazer curvas e em andar para trás (Olby et al., 2003; Araújo et al., 2017; Gallucci et al., 2017).

#### **4.3. Neurolocalização para obter a locomoção fictícia**

Nos anos 70, um estudo sugeriu que os animais só conseguiam desenvolver LF se a lesão medular não fosse cranial a T12-T13, de modo a evitar a atrofia dos músculos paravertebrais (Blauch, 1977). Esta hipótese foi refutada em 1986 quando 7 em 9 cães com secção medular completa em T9-T10 desenvolveram LF (Handa et al., 1986). Gallucci et al. (2017) reportaram o caso de um cão com lesão medular em T4-T5 que desenvolveu LF.

Posteriormente, concluiu-se que o desenvolvimento de LF é possível quando as lesões estão localizadas na zona toracolombar, cranialmente à intumescência lombar. Isto permite que os circuitos neurais da região lombosagrada se mantenham intactos e que os NMI e as vias sensoriais que têm origem nos membros pélvicos estejam funcionais (Gallucci et al., 2017). Como referido acima, existem determinados segmentos medulares essenciais para o funcionamento do GPC, nomeadamente L1-L2 nos roedores e L3-L4 nos gatos (Marcoux & Rossignol, 2000; Bertrand & Cazalets, 2002; Langlet et al., 2005; Magnuson et al., 2005; Delivet-Mongrain et al., 2008). A lesão desses segmentos implica grandes défices motores (Kiehn, 2006).

#### **4.4. Locomoção fictícia funcional e locomoção fictícia não funcional**

A locomoção fictícia pode, por sua vez, ser classificada como funcional (LFF) ou não funcional (LFNF). O objectivo da neuroreabilitação em doentes com lesão medular sem ISE ou com ISE residuais sem sensibilidade à dor profunda é proporcionar todas as técnicas e modalidades de forma a estimular o desenvolvimento de LFF ou tornar uma locomoção fictícia não funcional numa locomoção fictícia funcional, que garante que o animal tem capacidade de se levantar, manter-se em estação, sentar-se e mover-se de forma independente (Olby et al., 2004;

Martins, 2015a; Gallucci et al., 2017). Resumidamente, considera-se que um animal desenvolveu LFF quando se locomove de forma autónoma.

## **5. Propriedades da medula espinhal**

A recuperação funcional dos gatos e dos cães após lesão medular está dependente das propriedades intrínsecas da medula espinhal, nomeadamente a neuroplasticidade, a memorização e a neuromodulação. O objectivo da neuroreabilitação funcional é estimular estas propriedades medulares, principalmente a neuroplasticidade, de maneira a atingir a funcionalidade do doente e promover a sua independência (Martins, 2015a).

### **5.1. Neuroplasticidade**

Ao contrário do que se pensava há alguns anos, o SNC é um tecido que tem capacidade para se adaptar, dentro de certos limites, a alterações que ocorram no seu interior. Estes fenómenos adaptativos ocorrem de forma contínua, ou seja, ao longo da vida do indivíduo, de modo a possibilitar a adaptação do mesmo a alterações no ambiente (Raineteau, 2008). Sabe-se hoje em dia que estes processos adaptativos ocorrem desde antes do nascimento e em situações normais (de saúde), como por exemplo na aprendizagem de novas tarefas (Raineteau, 2008; Thompson & Wolpaw, 2014). Contudo, também podem ocorrer em caso de doença, por exemplo após lesões traumáticas ou em resposta à reabilitação funcional (Grasso, 2004; Raineteau, 2008; Cramer et al., 2011). Esta capacidade que o SNC tem de responder a estímulos intrínsecos ou extrínsecos e de se reorganizar de forma funcional é chamada de plasticidade ou neuroplasticidade (Raineteau, 2008; Cramer et al., 2011).

A plasticidade pode ocorrer em todo o SNC (Wolpaw, 2007), desde o córtex cerebral às estruturas subcorticais, como o tálamo, tronco cerebral e medula espinhal (Onifer, Smith, & Fouad, 2011). Na medula espinhal pode ocorrer em vários locais e envolver diferentes tipos de células, como os neurónios motores, neurónios pré-motores dos GPC ou células não neuronais (Edgerton et al., 2004). A plasticidade do sistema motor deve ser vista como a capacidade que este tem de se reorganizar de forma coordenada em todos os seus níveis (Raineteau, 2008), tanto acima como abaixo do local da lesão (Frigon & Rossignol, 2006; Roy, Harkema, & Edgerton, 2012).

A plasticidade dos circuitos espinhais, nomeadamente dos GPC é um dos componentes-chave para a recuperação da função locomotora após lesão medular sem ISE (LM sem ISE) e permite a recuperação de várias funções, algumas das quais bastante complexas, como é o caso da locomoção (Rossignol & Frigon, 2011; Thompson & Wolpaw, 2014). Isto só é possível porque a medula é um centro de integração flexível, capaz de se adaptar e de moldar os seus circuitos motores de modo a otimizar a função com os estímulos disponíveis (Martinez & Rossignol, 2013). No caso dos animais com LM sem ISE, como se pensa que deixa de haver comunicação entre a medula espinhal e o cérebro e outras estruturas



supraespinhais, os estímulos sensoriais que derivam do treino locomotor que ocorre na reabilitação funcional tornam-se indispensáveis para a recuperação (Edgerton et al., 2004; Grasso, 2004; Raineteau, 2008; Rossignol & Frigon, 2011). O treino de qualquer tarefa motora tem de fornecer estímulos apropriados suficientes para iniciar a reorganização dos circuitos neurais (Dietz, 2012).

No caso das lesões medulares com impulsos supraespinhais, para além da plasticidade dos circuitos espinhais, a plasticidade dos feixes motores descendentes remanescentes (não lesionados) pode contribuir para a melhoria da função motora (Grasso, 2004; Martinez & Rossignol, 2013). A passagem de fibras nervosas não lesionadas através do local da lesão e a reorganização espontânea dos feixes corticoespinhal e reticuloespinhal está directamente relacionada com a recuperação da capacidade motora (Weidner, Ner, Salimi, & Tuszynski, 2001; Courtine et al., 2008; Araújo et al., 2017).

Raineteau & Schwab (2001) consideram a existência de dois tipos de plasticidade: a plasticidade sináptica e a plasticidade anatómica. A plasticidade sináptica corresponde a alterações na sinapse e pode ser conseguida através da alteração da força sináptica nos circuitos já existentes; a plasticidade anatómica corresponde ao desenvolvimento de novos circuitos e reorganização anatómica dos circuitos que existem, através do desenvolvimento de novos ramos axonais e de dendrites (Raineteau & Schwab, 2001; Ding, Kestin, & Pan, 2005; Wolpaw, 2007).

Vários factores podem afectar a plasticidade, como por exemplo a activação de certos genes e a libertação de neurotrofinas e outros factores de crescimento (Ding et al., 2005; Wolpaw, 2007; Raineteau, 2008).

Existem várias respostas celulares independentes que contribuem para a plasticidade do SNC, que se enumeram (Raineteau, 2008):

- a alteração da morfologia celular e das propriedades bioquímicas das células;
- a mudança do destino das células precursoras neurais. Estas células proliferam e diferenciam-se em resposta à lesão, podendo compensar em parte a perda celular que se verifica posteriormente à lesão medular aguda;
- alterações na conectividade dos axónios; há reorganização anatómica, levando à formação de novos circuitos neurais para compensar os que foram perdidos e remielinização dos axónios desmielinizados.

#### **5.1.1. Sistema sensorial e plasticidade**

Como referido, os estímulos provenientes dos receptores periféricos são de extrema importância para o funcionamento dos GPC após lesão medular (Edgerton et al., 2004; Grasso, 2004; Raineteau, 2008; Rossignol & Frigon, 2011). Vários autores defendem que a

plasticidade pode depender da manutenção de um alto nível de actividade nos circuitos neurais da medula lombosagrada que é conseguido pela estimulação sensorial obtida durante o treino locomotor (Fouad & Pearson, 2004; Pearson, 2004; Dietz, 2012). Os estímulos sensoriais bilaterais repetitivos parecem promover a recuperação locomotora ao activar os circuitos espinhais locomotores lombares (Frigon & Rossignol, 2006).

### **5.1.2. Efeitos negativos da neuroplasticidade**

A plasticidade pode ser classificada como adaptativa, quando está associada a aumento da função. Contudo, apesar de ser essencial para a recuperação da locomoção, a sua regulação inapropriada pode conduzir a mudanças mal-adaptativas ou prejudiciais, como hiperalgesia ou alodinia (Nudo, 2006; Raineteau, 2008; Dietz, 2012). Isto pode ocorrer devido a um aumento da conectividade entre neurónios nociceptivos (Raineteau, 2008; Dietz, 2012).

Os protocolos de reabilitação pretendem activar os circuitos neuronais de modo a explorar a sua plasticidade de forma funcional. Assim, devem ser direccionados para a correcção dos sinais clínicos, como a excitabilidade dos reflexos ou o tónus muscular (Dietz, 2012).

## **5.2. Neuromodulação**

A neuromodulação corresponde à modulação da actividade de células-alvo através da libertação pelo SN de agentes neuromoduladores nas terminações axonais ou directamente para o sangue. Os neuromoduladores são substâncias semelhantes aos neurotransmissores, que aumentam ou diminuem o efeito dos neurotransmissores primários que existem nos terminais axonais (MacKay-Lyons, 2002).

Estas substâncias actuam nos neurónios e nas sinapses, modificando os canais iónicos ou interagindo com receptores específicos e conduzindo a alterações das propriedades celulares e sinápticas, alterando assim as dinâmicas dos circuitos (Katz, 1999; MacKay-Lyons, 2002; Grasso, 2004; Nadim & Bucher, 2014; Becker & Parker, 2015). Além disso, podem ainda actuar nos estímulos que são recebidos pelos circuitos neurais (Nadim & Bucher, 2014). Isto conduz à alteração da informação transmitida às outras células e, consequentemente, a mudanças nos comportamentos do organismo (Katz, 1999; Darbon, 2016).

A modulação a nível da sinapse envolve não só a mudança da força das conexões nervosas, mas também a modificação da plasticidade sináptica a curto e longo prazo (Nadim & Bucher, 2014). A neuromodulação da excitabilidade intrínseca inclui a amplificação ou redução da responsividade aos estímulos, mas também modula as interações entre diferentes correntes de modo a conduzir a diferentes comportamentos membranares (Nadim & Bucher, 2014). Um neuromodulador pode controlar múltiplos aspectos das dinâmicas sinápticas e intrínsecas num único neurónio (Nadim & Bucher, 2014). A acção de diferentes neuromoduladores nas mesmas células ou circuitos conduz a diferentes respostas ou comportamentos e é esta

flexibilidade dos sistemas neurais que permite que possa haver adaptação do SNC e aprendizagem (Katz, 1999; Bucher & Marder, 2013). A neuromodulação permite a regulação da actividade do SNC, a todos os níveis (Nadim & Bucher, 2014).

Certos neurotransmissores, como o glutamato, o GABA (ácido gama-aminobutírico, do inglês *gamma-aminobutyric acid*) e a glicina e neuromoduladores, como a serotonina e a dopamina têm sido descritos como tendo efeitos nos GPC locomotores. Certos neuropéptidos, como a neurotensina, somatostatina e substância P também parecem ter um efeito neuromodelador nos GPC (MacKay-Lyons, 2002; Brocard et al., 2013).

A acção dos neurónios motores é inibida ou estimulada através da libertação de glicina ou de glutamato, respectivamente. É a libertação destes neurotransmissores que permite a activação ou inibição dos circuitos intrínsecos de neurónios motores intraespinhais e a alternância entre os grupos musculares activos que, por sua vez, produzem o padrão locomotor (Grillner, 2003).

No caso dos GPC, os neuromoduladores como a serotonina e a norepinefrina, que são libertados pelos feixes motores descendentes, são de extrema importância devido à sua capacidade de modular a amplitude das CDP e assim activar (ou não) as células marca-passo dos GPC, facilitando ou inibindo o início da actividade locomotora (MacKay-Lyons, 2002; Brocard et al., 2013).

De modo particular, a serotonina (5-HT) tem um papel importante na locomoção e no processamento sensorial na medula espinhal normal (Schmidt & Jordan, 2000), mas também após LM (Brocard et al., 2013). Vários estudos referem que a activação dos receptores 5-HT<sub>2</sub> e a utilização de agonistas dos receptores 5-HT provocam uma melhoria na função locomotora após lesão (Schmidt & Jordan, 2000).

#### **5.2.1. Neuromodulação após lesão medular**

Após lesão medular, ocorrem alterações na libertação de neuromoduladores pelos feixes motores descendentes, o que conduz à diminuição da excitabilidade dos interneurónios espinhais e dos neurónios motores, devido à grande importância destes feixes na regulação das CDP (Hultborn, 2003; Cooke & Parker, 2009). Ao longo do tempo, as células marca-passo vão-se tornando mais sensíveis à libertação de neurotransmissores excitatórios, como a serotonina, o que permite o aumento da excitabilidade dos neurónios motores em animais com lesão medular crónica (Harvey, Li, Li, & Bennett, 2006).

O retorno da excitabilidade após lesão é indispensável para a recuperação da locomoção, e o tempo que isto demora a ocorrer depende da espécie animal (Hultborn, 2003). Este processo pode ser acelerado através do uso de fármacos, actuando directamente na excitação intrínseca ou na diminuição da inibição.

Os efeitos moduladores da serotonina variam consoante se trata de animais com lesão medular ou animais saudáveis e consoante a região lesionada (Becker & Parker, 2015). Como referido, após lesão medular, esta promove a recuperação dos animais (Schmidt & Jordan, 2000; Brocard et al., 2013; Becker & Parker, 2015).

No caso dos roedores, o uso de agonistas da serotonina após LM crónica possibilitou a reactivação das CDP (Harvey et al., 2006; Li, Murray, Harvey, Ballou, & Bennett, 2007); em gatos, isto pode ser conseguido através da administração de serotonina ou de norepinefrina (Rossignol et al., 1998).

Por outro lado, é possível alterar a excitabilidade neuronal actuando nos circuitos inibidores. Após LM em gatos, ocorre um aumento da enzima sintetizadora de GABA na medula espinhal. Isto conduz a um aumento do GABA, que é um neurotransmissor inibitório, o que por sua vez leva à diminuição da excitabilidade neural, prejudicando desta forma o funcionamento dos circuitos neurais. As CDP são extremamente sensíveis à inibição pós-sináptica, sendo que um aumento da inibição poderá conduzir a uma grande diminuição da excitabilidade (Tillakaratne et al., 2002).

O treino locomotor no tapete rolante terrestre diminui os níveis de enzima sintetizadora do GABA, o que conduz a uma diminuição da inibição e, portanto, a um aumento da excitabilidade neuronal (Tillakaratne et al., 2002). A administração de fármacos antagonistas do GABA ou da glicina conduz a uma melhoria da função dos membros pélvicos em animais que não respondiam ao treino locomotor (Edgerton et al., 2001).

### **5.3. Memorização**

O SNC tem a capacidade de reconfigurar as suas conexões de modo a aprender, modificar e guardar informação (Robinson, 2015). A plasticidade da medula espinhal tem uma grande importância na aprendizagem e memorização que estão subjacentes à aquisição e manutenção de várias capacidades motoras (Wolpaw, 2010). Uma característica importante da aprendizagem é que tem um efeito duradouro, ou seja, implica a memorização das características-chave do comportamento (Lee et al., 2015). Qualquer experiência de aprendizagem, por mais simples que seja, conduz a um padrão complexo de plasticidade que envolve mudanças em vários locais do SNC (Wolpaw, 2010).

Os estímulos sensoriais estimulam a plasticidade do SNC, inclusive da medula espinhal, induzindo alterações que se mantêm a longo prazo e que transformam a resposta que é desencadeada pelos estímulos (Grau, 2014). A aprendizagem e memorização de novas capacidades é acompanhada por alterações nos reflexos espinhais (Wolpaw, 2006). As vias reflexas podem ser influenciadas a curto ou a longo prazo, por estruturas supracorticais e subcorticais (Wolpaw, 2010).

A plasticidade gradual que é encontrada na medula espinhal é um pré-requisito para a maior parte da aprendizagem. A aprendizagem rápida envolve pequenos ajustes ou adições a capacidades que foram adquiridas anteriormente de forma gradual. O facto da aprendizagem ocorrer ao longo da vida de um indivíduo implica que o SNC tem de moldar as suas vias de modo a possibilitar a aprendizagem de uma nova capacidade mas, ao mesmo tempo, preservar as capacidades antigas (Wolpaw, 2010).

Após LM sem ISE, a capacidade de memorizar novos comportamentos e do organismo se adaptar às alterações ambientais não se perde, o que mostra a capacidade de memorização e aprendizagem da medula espinhal (Grau, Barstow, & Joynes, 1998). Um animal que receba choques cada vez que faça extensão do seu membro pélvico rapidamente aprende a manter o membro em flexão e esta mudança de comportamento ocorre mesmo após a comunicação com o cérebro ter sido eliminada (Grau et al., 1998).

Perturbações no ambiente, como a presença de obstáculos, imobilização, mudanças na carga, entre outros, activam as vias aferentes, que enviam sinais proprioceptivos e, desta forma, afectam a resposta dos GPC, conduzindo a mudanças adaptativas (Lee et al., 2015). Quando um obstáculo é colocado num TRT durante o treino locomotor após lesão medular, é frequente observar-se um aumento da flexão dos membros. Esta hiperflexão persiste após o obstáculo ser removido (Nakada et al., 1994). Isto sugere que há formação de uma memória para o obstáculo e implica que este comportamento foi associado à fase de suspensão. Assim, pensa-se que o treino dos GPC conduz a mudanças no comportamento devido à aprendizagem sobre os estímulos ambientais (Lee et al., 2015).

Vários estudos concluem que a aprendizagem espinhal pode ocorrer em pouco tempo e que a memorização é estimulada se o animal for exposto às mesmas circunstâncias repetidamente, permitindo uma adaptação mais rápida (Edgerton et al., 2004; Mastos, Miller, Eliasson, & Imms, 2007; Kleim & Jones, 2008).

Num estudo desenvolvido por Martinez & Rossignol (2013), gatos adultos submetidos a uma hemissecção em T10, foram treinados para andar num TRT de modo a recuperar a locomoção dos MP durante 2 a 3 semanas, após as quais foram submetidos a uma secção medular completa em T13. Este estudo mostrou que durante o período de treino ocorreram mudanças a nível medular que permitiram que os animais conseguissem recuperar novamente a capacidade motora apenas 24h após a secção medular completa. Depois da primeira lesão medular, os animais desenvolveram um padrão de andamento assimétrico devido à hemissecção. O facto deste padrão se manter após a secção medular completa indica que a medula tem capacidade de memorização, influenciada pelas experiências anteriores. As mudanças que tinham ocorrido nos reflexos cutâneos destes animais também se mantiveram após a segunda lesão medular. O treino locomotor destes animais após a secção medular completa levou a uma reversão da assimetria do padrão de locomoção, ou seja, a medula tem

capacidade de sofrer novamente mudanças plásticas, independentemente das lesões que tenha sofrido (Martinez & Rossignol, 2013).

## **6. Neuroreabilitação funcional**

A reabilitação física e funcional veterinária é uma área científica que tem vindo a crescer desde a segunda metade da década de 90, ganhando importância na prática diária em clínica de pequenos animais (Millis & Levine, 2014b; Millis & Ciuperca, 2015). No início, a maior parte da literatura na reabilitação canina baseava-se no cão como um modelo para a fisioterapia em humanos (Millis & Ciuperca, 2015). Contudo, nos últimos anos, o aumento dos estudos científicos nesta área, juntamente com o avanço dos conhecimentos na neurocirurgia e cirurgia ortopédica, fez com que muitos médicos veterinários sentissem a necessidade de melhorar e prolongar os cuidados pós-operatórios aos doentes, o que passou pelo aumento do investimento na reabilitação pós-cirúrgica, uma vez que possibilitava a diminuição do período de hospitalização dos doentes e uma melhoria do seu bem-estar (Millis & Levine, 2014b; Millis & Ciuperca, 2015; Dewey & da Costa, 2016). Esta área tornou-se então uma componente importante na formação académica do médico veterinário.

A reabilitação física veterinária é definida como o uso de um conjunto de técnicas não invasivas com o intuito de promover a recuperação do animal, o restabelecimento da sua função normal, a sua independência, o seu bem-estar e a qualidade de vida após uma doença ou lesão (Levine, Millis, & Marcellin-Little, 2005; Cruickshank, 2013; Millis & Levine, 2014b).

Os objectivos das modalidades usadas na reabilitação funcional são manter a massa muscular, prevenir ou minimizar a atrofia muscular por desuso ou a atrofia muscular neurogénica, manter a amplitude de movimentos das articulações, diminuir a dor e o desconforto do doente, prevenir contracturas e fibrose dos tecidos, melhorar a função dos membros, melhorar a postura e estimular a marcha voluntária ou não voluntária (Jaggy, 2010b; Dewey & da Costa, 2016).

Os benefícios da reabilitação incluem a melhoria na circulação sanguínea, aumento da produção de colagénio, diminuição da inflamação, diminuição da atrofia muscular, prevenção da rigidez articular e diminuição da dor (Levine et al., 2005; Jaggy, 2010b; Millis & Levine, 2014b). Durante a reabilitação, é necessária a avaliação do animal em relação a comportamentos e posturas que indiquem dor, alterações musculares e alterações da marcha antes, durante e após a reabilitação (Dewey & da Costa, 2016).

Um programa de reabilitação pode incluir várias modalidades terapêuticas, como o treino locomotor, cinesioterapia, massagens, alongamentos, crioterapia e termoterapia por calor, laserterapia, hidroterapia, aplicação de ultrassons, electroestimulação, acupunctura, magnetoterapia e terapia com ondas de choque (Levine et al., 2005; Jaggy, 2010; Millis & Levine, 2014b; Dewey & da Costa, 2016). Estas modalidades actuam de modo sinérgico, com

o intuito de atingir as metas terapêuticas e possibilitar a recuperação do animal (Levine et al., 2005).

### **6.1. Exame de reabilitação funcional**

A consulta de reabilitação envolve a obtenção do historial clínico do animal, através de questões sobre a idade, raça, sexo, sinais de doença sistémica, ocorrência de lesões ou traumas anteriores, a duração e a progressão da condição, a existência de exames de diagnóstico (radiografias, TC e outras análises clínicas), tratamentos prévios ou cirurgias e medicação. Deve também avaliar-se a condição corporal, a alimentação e suplementos, exercício físico e ocupação do animal, o seu comportamento e o ambiente onde vive (Millis & Mankin, 2014; Prydie & Hewitt, 2015a).

De seguida deverá fazer-se um exame físico geral de modo a avaliar vários aspectos da saúde do doente, em particular dos sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, hepático, renal, endócrino e tegumentar, uma vez que é indispensável avaliar se alguma modalidade, exercício ou medicação é contra-indicado de modo a prevenir complicações secundárias ao tratamento (Levine et al., 2005; Jaggy, 2010b; Millis & Mankin, 2014). Tendo em conta a condição dos doentes, poderão ser necessários cuidados especiais, por exemplo, trocar o decúbito regularmente e fazer o esvaziamento da bexiga em animais paraplégicos, motivar o doente, entre outros (Drum, 2010).

Posteriormente, deverá analisar-se o animal em descanso, em estação, ao sentar e levantar e em andamento (marcha, trote e galope, se possível) em relação à postura, conformação, alinhamento, coordenação e fraqueza. De seguida, deverá proceder-se à palpação dos membros e da coluna vertebral (de modo a identificar assimetrias, atrofia muscular e dor) e avalia-se também a amplitude articular. Por último, faz-se um exame ortopédico e neurológico completo (Levine et al., 2005; Millis & Mankin, 2014; Prydie & Hewitt, 2015a).

O exame clínico é essencial para identificar a lesão ou doença primária que estimula o tutor a levar o animal ao consultório, mas também para observar a existência de compensações secundárias à lesão. Através da história clínica e do exame físico, o médico veterinário deverá estabelecer um diagnóstico e prognóstico, desenvolver um protocolo de reabilitação com objectivos a curto prazo e a longo prazo e ainda definir parâmetros de modo a monitorizar o sucesso do protocolo de tratamento. O protocolo de reabilitação deverá ter como base protocolos específicos para determinadas doenças ou lesões. Contudo, o sucesso da reabilitação passa pela adaptação desses protocolos aos indivíduos, uma vez que cada animal irá responder e recuperar da lesão de forma diferente. O protocolo também terá de ser adaptado ao longo do tempo e à progressão da condição do animal (Jaggy, 2010; Prydie & Hewitt, 2015a). O médico veterinário deverá reavaliar periodicamente o doente, de modo a reconhecer alterações do seu estado de saúde e poder agir em conformidade de forma rápida,

ajustando o programa de reabilitação ou introduzindo novas modalidades terapêuticas (Jaggy, 2010; Prydie & Hewitt, 2015a).

## **7. Treino locomotor e a neuroreabilitação funcional**

O treino locomotor é uma modalidade de reabilitação terapêutica que tem como objectivo recuperar o controlo postural, o equilíbrio, a estação, a marcha e conferir funcionalidade ao doente, minimizando a compensação (Dietz & Harkema, 2004; Harkema et al., 2012a; Harkema et al., 2012b). Isto é conseguido por meio da activação do sistema neuromuscular, através de repetições sucessivas de movimentos, de modo a ocorrer uma reaprendizagem secundária a uma reorganização neural (Harkema et al., 2012b). Nudo et al. (2001) descreve o TL como uma organização funcional do cérebro, sendo para ele o método primordial de neuroreabilitação (Nudo, Plautz, & Frost, 2001).

Em medicina humana, o treino locomotor em tapete rolante terrestre com suporte de peso corporal é prescrito em lesões da medula espinhal, doenças cerebrovasculares, síndrome de NMS como doença de Parkinson e doenças neuromusculares (Takao et al., 2015).

As primeiras experiências em que foi avaliado o efeito do treino locomotor após lesão medular foram realizadas em gatos há mais de 30 anos (Battistuzzo et al., 2012). Nestes animais, embora o treino locomotor no TRT não seja essencial para a re-expressão da locomoção quadrúpede (Pearson & Rossignol, 1991; Barriere et al., 2008; Martinez et al., 2011; Gossard et al., 2015), diminui o tempo necessário para que esta seja recuperada, ao influenciar directamente a reorganização funcional bilateral dos circuitos espinhais após lesão medular (Smith & Knikou, 2016).

O treino locomotor permite a recuperação da locomoção quadrúpede simétrica em gatos com lesão medular funcionalmente completa não treinados previamente, o que demonstra que a plasticidade medular pode ocorrer mesmo após lesões deste tipo (Bouyer & Rossignol, 2003b). Em gatos que ficam em repouso durante várias semanas após a lesão medular, o movimento dos membros pélvicos é desorganizado e assimétrico. Nestes casos, o exercício físico, sob a forma de treino no TRT, conduz à recuperação do movimento funcional dos membros pélvicos (Forssberg et al., 1980). Na medicina humana e em animais modelo como o gato e o rato, o TL permite reduzir a excitabilidade não modelada dos reflexos periféricos que são possíveis de observar numa lesão medular crónica (Manella, Roach, & Field-Fote, 2013; Field-Fote, Yang, Basso, & Gorassini, 2017). Pode então concluir-se que o TL diário normaliza as propriedades da medula mesmo em animais que sofreram lesões medulares crónicas (Martins & Ferreira, 2018).

O TL melhorou algum aspecto da locomoção em mais de metade dos estudos publicados em animais (Battistuzzo et al., 2012). Vários estudos demonstram que o treino no TRT pode melhorar a capacidade de recuperação da função motora autónoma após lesões medulares



funcionalmente completas e incompletas em gatos (Battistuzzo et al., 2012; Rossignol et al., 2015) e em animais de experimentação (Rossignol et al., 2015). Contudo, em relação aos cães a informação é menos consistente (Handa et al., 1986).

Como esperado, os melhores resultados foram observados em animais com lesão medular incompleta. O tipo de lesão medular também condiciona os resultados: o prognóstico foi melhor em casos de compressão do que em casos de contusão moderada. Estudos em que havia secção medular ou contusão grave da medula tiveram menos resultados positivos (Battistuzzo et al., 2012).

Gant et al. (2018) referem que o TL tem um papel anti-inflamatório, uma vez que foi realizado um estudo em medicina humana onde se efectuou a medição da proteína C reactiva na admissão do doente e no fim do treino no TRT, verificando-se que no fim do treino os seus níveis basais reduziram para mais de metade do valor registado na admissão (Gant et al., 2018).

O TL permite ainda regular a qualidade de marcha, sendo importante referir que as medidas de qualidade de marcha são o comprimento do passo, a cadência e a simetria (Field-Fote & Roach, 2011). Desde 2015 que a neurociência comprovou que sessões de TL em TRT de 20 a 40 minutos permitem um aumento da velocidade da marcha. A velocidade é uma categoria da marcha indicadora de aperfeiçoamento, assim sendo é possível afirmar que o TL no TRT permite um aperfeiçoamento da marcha nos doentes (Takao et al., 2015).

Diversos estudos em medicina humana de doentes com lesão medular e com acidente vascular cerebral, assim como em modelos animais, comprovam que a variabilidade quanto à execução do TL é importante para a reaprendizagem medular e para o aperfeiçoamento da marcha (Field-Fote & Roach, 2011). Esta reaprendizagem medular depende também da intensidade e do nível de repetições que o TL apresenta (Mastos et al., 2007; Kleim & Jones, 2008).

O TL é primordial para a reorganização neural, tanto a nível dos circuitos intrínsecos intraespinhais de neurónios motores e dos GPC como ao nível dos feixes motores descendentes (Manella et al., 2013; Field-Fote et al., 2017). Do mesmo modo, sempre que se actua no treino locomotor em TRT com inclinação em gatos e ratos, comprova-se que ocorre a activação dos interneurónios colinérgicos necessários para a obtenção de uma locomoção fictícia (Tillakaratne et al., 2014).

### **7.1. Plasticidade neuronal após treino locomotor**

Como referido previamente, o SNC é um tecido que pode sofrer adaptações, reorganizando-se de acordo com a sua actividade e com a experiência motora. Após lesão da medula espinhal, a reorganização neural conduz a alterações das propriedades e das funções

dos circuitos neurais (Smith & Knikou, 2016). Nestas situações, a excitabilidade de alguns circuitos interneurais, incluindo alguns dos que fazem parte do GPC, são modificados e com o tempo e o treino locomotor são favorecidas mudanças plásticas na medula espinhal que permitem a recuperação da excitabilidade (Barriere et al., 2008).

A reorganização neural funcional que o treino locomotor promove está dependente em grande parte das informações sensoriais que os receptores recolhem durante o movimento do animal (Edgerton et al., 2001; Raineteau & Schwab, 2001; Martinez et al., 2011), principalmente os mecanorreceptores que se encontram a nível plantar e os proprioceptores da anca (Rossignol, 2006; Markin et al., 2010). Assim sendo, alterações à velocidade do tapete rolante terrestre, ao peso corporal suportado e à orientação dos membros durante o treino afectam a reorganização dos feixes espinhais neuronais (Knikou, 2013).

Em humanos com lesão medular, as alterações da actividade neuronal após treino locomotor devem-se a modificações nas propriedades intrínsecas e nas funções das dendrites ou do corpo celular dos neurónios, alterações da excitabilidade dos circuitos intrínsecos de neurónios motores intraespinhais, modificação do limiar de excitabilidade do fuso muscular e órgãos tendinoso de Golgi, modulação de potenciais excitatórios pós-sinápticos do fuso muscular e órgão tendinoso de Golgi e modificações no controlo descendente das redes de reflexos espinhais, envolvendo mecanismos sinápticos e não sinápticos (Smith & Knikou, 2016).

O treino locomotor aumenta a expressão de genes associados à neuroplasticidade, a angiogénese e a expressão de factores neurotróficos, como o factor neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*) e de factor de crescimento dos nervos (NGF, do inglês *nerve growth factor*). Ambos estes factores estimulam o desenvolvimento dos neurónios (Lee et al., 2015; Young, 2015). O BDNF induzido pelo TL contribui ainda para a supressão da espasticidade e da alodinia (Tashiro et al., 2015).

## **7.2. Memorização no treino locomotor**

As capacidades de reorganização e memorização da medula espinhal dependem do número de repetições da mesma actividade ou exercício e da qualidade do TL (Cha et al., 2007; Martins & Ferreira, 2018). O treino motor repetitivo fornece estimulação suficiente dos circuitos neurais para facilitar a reorganização funcional na medula espinhal e a melhoria da resposta neuromotora (Edgerton et al., 2004; Harkema et al., 2012b; Martinez & Rossignol, 2013; Rossignol et al., 2015; Smith & Knikou, 2016). Os estímulos sensoriais durante o treino são críticos para atingir uma boa capacidade motora (Edgerton et al., 2004). Num estudo em animais modelo de lesão medular, verificou-se que 1000 repetições diárias do mesmo exercício tinham um efeito mais benéfico para a melhoria da funcionalidade dos membros pélvicos do que 100 repetições (Cha et al., 2007). Sugere-se, então, que um maior número

de repetições conduz a uma melhoria da capacidade motora (Cha et al., 2007; Field-Fote, 2009; Sandler, Roach, & Field-Fote, 2017).

A memorização do treino locomotor envolve a recuperação da posição postural em estação, a adaptação da postura em estação, a recuperação da marcha e a recuperação da capacidade de sentar e levantar e retomar a marcha após levantar (Martins, 2015a).

### **7.3. Exercícios no treino locomotor**

Numa primeira fase, o TL consiste em exercícios específicos de cinesioterapia passivos de modo a diminuir a atrofia muscular, dor e contracturas; de seguida exercícios proprioceptivos com transferência de peso e desequilíbrio do centro de gravidade, e por último pode recorrer-se à marcha no solo em vários pisos, com obstáculos, subir e descer escadas ou rampas, no tapete rolante terrestre ou no tapete rolante aquático (Harkema et al., 2012a; Nas, 2015). O treino locomotor no TRT pode ser bípede ou quadrúpede, com ou sem suporte do peso corporal (Martins, 2015a).

Sessões de treino com duração de 20 a 60 minutos, que aumentam gradualmente ao longo do tempo, permitem que ocorra estimulação suficiente das vias sensoriais e da resposta neuromuscular para obter plasticidade neural e reeducação do sistema nervoso. O aumento gradual da duração permite ainda que se adeque o treino à melhoria progressiva da função cardiorrespiratória (Dietz & Harkema, 2004; Harkema et al., 2012a; Rossignol et al., 2015). Takao et al. (2015) indicaram que 13 sessões de TL por mês, num rácio de 3 sessões por semana, cada uma de 20 a 40 minutos, resulta na recuperação clara do doente e no aumento da velocidade da marcha (Takao et al., 2015). O TL deve começar com sessões de 20 minutos e aumentar progressivamente até aos 90 minutos (Harkema et al., 2012a).

A velocidade, a inclinação do tapete rolante, o peso corporal suportado pelo doente e a altura da linha de água devem ser adaptados a cada caso e ser posteriormente ajustados com a continuação do treino (Harkema et al., 2012a).

O aumento do ritmo e da intensidade do treino locomotor permite uma maior estimulação das vias sensoriais aferentes dos membros pélvicos, o que aumenta o arco reflexo e a actividade dos GPC da região lombosagrada (Martins, 2015a). As alterações espinhais induzidas pelo treino locomotor parecem ser duradouras (Rossignol et al., 2015). O treino locomotor também tem efeitos positivos na força muscular e na resistência (Edgerton et al., 2004).

Para melhores resultados, o TL deverá começar na fase subaguda da lesão, ou seja, entre 1 a 2 semanas após esta ocorrer (7 a 16 dias), e deverá prolongar-se pelo menos 8 a 12 semanas, independentemente da espécie. De entre os vários exercícios descritos nos estudos (TL no TRT com ou sem suporte parcial do peso corporal, e com ou sem assistência manual, nadar, entre outros), o mais eficaz foi o TL no TRT (Battistuzzo et al., 2012).

Durante o TL deverá ser prestada assistência ao doente, reduzindo depois a intervenção do técnico com a progressão do treino e o ganho de independência do doente (Harkema et al., 2012a).

Segundo Gallucci et al. (2017), o treino locomotor no TRA é importante para cães paraplégicos começarem a desenvolver movimentos reflexos dos membros pélvicos. Os animais que faziam esta modalidade apresentavam movimentos dos membros pélvicos vários dias antes dos que treinavam exclusivamente no TRT. As propriedades da água, como a flutuabilidade, resistência, viscosidade e tensão superficial, permitem que a primeira manifestação de movimentos (voluntários ou involuntários) seja facilitada no TRA (Millis & Levine, 2014a).

#### **7.4. Treino bípede e treino quadrúpede**

O treino quadrúpede permite a estimulação dos neurónios proprioespinhais que fazem a conexão entre os membros torácicos e pélvicos, conduzindo a uma melhoria da coordenação motora e, portanto, da qualidade locomotora. No treino quadrúpede, o doente tem de efectuar ajustes posturais enquanto anda, o que contribui para um maior controlo dos músculos posturais (Shah et al., 2013).

A estimulação causada pelo movimento simultâneo dos MT e MP conduz a uma maior excitação dos neurónios motores, comparativamente com o que ocorre no treino bípede. Os estímulos aferentes dos MT activam os feixes somatossensoriais ascendentes até às regiões locomotoras do tronco cerebral ou do córtex, região a partir da qual descem os feixes bulboespinhais. O movimento dos MT activa o *loop* medula espinhal - bulbo - medula espinhal, que depois se projecta para a medula e estimula os feixes motores descendentes, aumentando as CDP que modulam a actividade dos GPC e dos neurónios motores lombosagrados. Os estímulos aferentes dos MT podem também influenciar a actividade dos MP através da activação de feixes proprioespinhais descendentes e, ainda, pela acção de feixes compostos por interneurónios proprioespinhais curtos interconectados (Shah et al., 2013).

O protocolo de reabilitação deverá começar com o treino bípede e só quando o doente for independente é que se deve progredir para treino quadrúpede (Martins, 2015a).

#### **7.5. Espasticidade no treino locomotor**

A espasticidade é definida como um excesso de tónus muscular devido à hiperexcitabilidade, por desequilíbrio entre os estímulos inibitórios e excitatórios. É um fenómeno bastante complexo e multifactorial, com sintomas que podem incluir a hipereflexia, hipertonia e clónus ou mioclonias (Nielsen et al., 2007). A espasticidade é considerada como um sinal de actividade dos circuitos espinhais e, portanto, da existência de potencial para a recuperação da locomoção em doentes com défices. Na espasticidade, apesar de haver contracções

musculares, não há activação alternada de grupos musculares flexores e extensores, como ocorre na locomoção (Edgerton et al., 2004).

Contudo, a espasticidade está associada à dor, contracturas musculares e limitação de movimentos, pelo que se deve considerar estratégias para a sua diminuição. Além do treino locomotor com exercícios passivos e o uso de fármacos, a electroestimulação transcutânea tem um papel bastante importante (Hahm, Yoon, & Kim, 2015).

## **8. Electroestimulação e a neuroreabilitação funcional**

A estimulação eléctrica é uma modalidade bastante comum em reabilitação física, cuja importância na recuperação da função após lesão medular e na melhoria da saúde tem aumentado ao longo do último século e meio (Creasey et al., 2004; Levine & Bockstahler, 2014). O seu objectivo principal é o restauro da função muscular após lesões. Esta modalidade pode ter variadas aplicações, nomeadamente o aumento da força muscular, a reeducação muscular, aumento da amplitude articular, melhoria do tônus muscular, optimização da função, controlo da dor, acelerar a cicatrização das feridas, redução de edema e redução dos espasmos musculares (Doucet, Lam, & Griffin, 2012; Levine & Bockstahler, 2014). A electroestimulação em doentes com lesão medular pode ainda ter um papel importante na activação dos GPC, através do aumento da excitação dos segmentos da medula espinhal lombosagrada e estimulação do arco reflexo (Harkema et al., 2011; Shah et al., 2013).

A estimulação eléctrica consiste na aplicação de uma corrente eléctrica de baixa a média frequência, sendo que para atingir a força máxima de contracção se usa uma frequência entre 60 e 100 Hz. O aumento da amplitude conduz a uma maior força de contracção, por recrutamento de mais fibras musculares (Levine & Bockstahler, 2014). Cada sessão varia entre 5 e 20 minutos, dependendo do protocolo e do grau de fadiga muscular (Prydie & Hewitt, 2015b). A corrente eléctrica estimula a componente motora ou sensorial dos nervos, de acordo com o objetivo terapêutico pretendido e com o protocolo seleccionado, podendo ser aplicada através de várias técnicas, sendo as mais usadas NMES (do inglês *neuromuscular electrical stimulation*), FES (do inglês *functional electrical stimulation*) e TENS (do inglês *transcutaneous electrical nerve stimulation*). Os seus efeitos variam desde a estimulação de nervos periféricos até à estimulação directa dos músculos (Levine & Bockstahler, 2014).

### **8.1. Electroestimulação transcutânea**

A electroestimulação transcutânea ou TENS é uma técnica usada para a modulação da dor em doentes neurológicos e ortopédicos (Creasey et al., 2004; Martin, Sadowsky, Obst, Meyer, & McDonald, 2012). A estimulação dos receptores sensoriais periféricos pela TENS desencadeia potenciais de acção que se propagam por fibras sensoriais de grande diâmetro A  $\beta$  e que ao chegar ao corno dorsal da medula podem sobrepor-se aos impulsos dolorosos,

impedindo a sua transmissão (Creasey et al., 2004; Hall & Guyton, 2010; Martin et al., 2012; Prydie & Hewitt, 2015b). Neste caso, a TENS tem como alvo específico as fibras sensoriais, logo não há activação das fibras motoras e não ocorre contracção muscular (Sluka & Walsh, 2003). Em humanos, tem sido usada na dor lombar, dor neurogénica e artrite. Também tem efeitos na diminuição da espasticidade e melhoria do tónus muscular (Hahm et al., 2015; Sivaramakrishnan, Solomon, & Manikandan, 2018).

Na aplicação da TENS para modulação da dor podem ser usadas frequências entre 2 e 150 Hz, as frequências altas são usadas para manejo da dor aguda e as frequências mais baixas (2-10 Hz) da dor crónica (Martins & Ferreira, 2018).

A TENS de elevada frequência também tem utilidade no tratamento da espasticidade muscular, embora a inibição da excitabilidade dos neurónios motores só ocorra durante um curto período de tempo após a aplicação da técnica, sendo este de cerca de 45 minutos com efeito máximo aos 20 minutos após tratamento (Hahm et al., 2015). O treino locomotor deverá ser realizado dentro desta janela temporal, de modo a ser mais eficaz. O seu mecanismo de acção parece estar associado à inibição da activação das células da glia e, consequentemente, redução da libertação de citocinas pró-inflamatórias por estas células e aumento da expressão de receptores de opióides no corno dorsal da medula, com aumento da libertação de opióides endógenos (Matsuo et al., 2014; Hahm et al., 2015). O resumo das aplicações terapêuticas da TENS pode ser consultado na Tabela 1.

## **8.2. Electroestimulação neuromuscular**

Nesta técnica, o estímulo eléctrico é aplicado na superfície da pele, sobre um nervo motor intacto, o que desencadeia um potencial de acção no nervo e provoca a contracção muscular (Martin et al., 2012). Esta técnica inclui a FES. A aplicação de NMES numa frequência óptima resulta na contracção muscular, mas minimizando a fadiga. A NMES usa-se para a reabilitação de doentes após lesão ortopédica ou neurológica. Nos doentes neurológicos humanos, é especialmente importante em caso de acidentes cerebrovasculares, lesões da medula espinhal e outras condições que envolvam paralisia ou paresia dos membros (Levine & Bockstahler, 2014). É usada para aumentar a amplitude articular, diminuir contracturas, diminuir o edema, melhorar a circulação, diminuir ou prevenir a atrofia de desuso, melhorar a força muscular, diminuir a dor e a espasticidade e corrigir alterações da marcha (Tabela 1) (Levine & Bockstahler, 2014; Prydie & Hewitt, 2015b).

Tabela 1 – Resumo do modo de actuação e aplicações terapêuticas da TENS e NMES.

	TENS	NMES
Modo de actuação	Aplicação do estímulo em nervos periféricos sensoriais; impede a propagação de impulsos dolorosos para o cérebro.	Aplicação do estímulo sobre o nervo motor, desencadeando contracção muscular.
Aplicações terapêuticas	Modulação da dor em doentes neurológicos e ortopédicos, melhoria do tônus muscular e diminuição da espasticidade.	Aumento da força muscular, aumento da amplitude articular, reeducação dos músculos, prevenção ou diminuição da atrofia por desuso, diminuição de contracturas e edemas, melhoria da circulação, diminuição da dor e correcção de alterações da marcha. É uma técnica importante na reabilitação de doentes após lesão neurológica ou ortopédica que desencadeie paralisia ou paresia dos membros

### 8.3. Electroestimulação funcional

A FES consiste na aplicação de um estímulo eléctrico a um nervo ou músculo paralisado, de modo a activar o sistema neuromuscular lesionado de forma coordenada e restaurar a função (Hamid & Hayek, 2008; Martin et al., 2012). A FES estimula artificialmente os músculos, através de pulsos eléctricos que conduzem ao desenvolvimento de potenciais de acção nos nervos periféricos, gerando contracções musculares e produzindo movimento (Doucet et al., 2012). Esta modalidade é a mais usada em neuroreabilitação e está normalmente associada a outras modalidades terapêuticas (Martin et al., 2012). Este método de estimulação eléctrica refere-se, normalmente, à estimulação eléctrica simultânea ou alternada com a realização de tarefas ou exercícios funcionais, tendo em vista a recuperação do doente (Doucet et al., 2012).

A estimulação eléctrica sob a forma de FES pode ser usada para melhorar a força muscular e a resistência à fadiga, diminuir a espasticidade, prevenir a atrofia muscular neurogénica e melhorar a mobilidade dos membros (Creasey et al., 2004; Hamid & Hayek, 2008; Thrasher & Popovic, 2008; Doucet et al., 2012; Martin et al., 2012). Contudo, tem também efeitos benéficos noutros sistemas, como a melhoria da função cardiorrespiratória e intestinal (Sadowsky, 2001; Martin et al., 2012), diminuição dos níveis de glucose e de insulina no sangue (Griffin et al., 2009), diminuição do tecido adiposo e recuperação da massa óssea perdida (Frotzler et al., 2009).

As alterações que se verificam após a reabilitação com esta modalidade indicam algum grau de neuroremodelação e neuroplasticidade medular e de recuperação da paralisia em resposta à estimulação eléctrica (Thrasher & Popovic, 2008; Martin et al., 2012). Isto deve-se ao facto

da FES induzir actividade neural abaixo do nível da lesão e conduzir à activação dos GPC em doentes com lesão medular funcionalmente completa ou incompleta (Harkema et al., 2011). Esta reorganização neuronal e sináptica da medula espinhal lombar é essencial para compensar a diminuição de estímulos supraespinhais e permitir o restabelecimento da locomoção voluntária (Beaumont et al., 2014). Por estas razões, pode ser usada em doentes paraplégicos para exercitar os músculos paralisados e facilitar a locomoção. A estimulação de um nervo sensorial desencadeia um arco reflexo que conduz à flexão da anca, joelho e calcanhar (Creasey et al., 2004).

A FES tem benefícios clínicos quando o treino ocorre, pelo menos, durante 30 minutos três a cinco vezes por semana (Sadowsky, 2001). Uma associação entre a FES e o TL de resistência é benéfica, pois a FES permite o equilíbrio da condição cardiorrespiratória do doente após LM (Gant et al., 2018). Assim, esta associação possibilita a ocorrência de treinos locomotores com maior intensidade, sendo estes de atenção primordial pois existe uma relação directa entre a intensidade do TL e a velocidade da marcha e o comprimento do passo, confirmando assim o aperfeiçoamento da marcha (Field-Fote, 2001; Field-Fote & Tepavac, 2002; Postans, Hasler, Granat, & Maxwell, 2004; Nooijen, ter Hoeve, & Field-Fote, 2009; Sandler et al., 2017).

Como referido acima, na neuroreabilitação a qualidade da marcha é um dos objectivos que preocupa o neuroreabilitador. Nesse sentido, a associação entre TL e FES deve ser contemplada, uma vez que permite um melhoramento na cadência dos membros durante a marcha. Além disso, permite a estimulação das vias aferentes responsáveis pela presença do reflexo espinhal flexor que sabemos encontrar-se interligado com o circuito intrínseco de neurónios motores intraespinhais e com os GPC (Jankowska, Jukes, Lund, & Lundberg, 1967b; Bussel, Roby-Brami, Yakovlev, & Bennis, 1989; Field-Fote, 2001; Field-Fote & Tepavac, 2002; Berkowitz, Yosten, & Ballard, 2006; Field-Fote, 2015). Acresce que, permite ainda o aumento da fortificação muscular e pensa-se que tem um papel de activação dos feixes motores descendentes, tornando esta combinação numa modalidade terapêutica de neuromodulação (Field-Fote, 2015).

#### **8.4. Estimulação eléctrica na regeneração axonal**

A aplicação de um campo eléctrico fraco ao redor dos neurónios lesionados pode induzir um ambiente que permita a regeneração neuronal no local de lesão do SNC e facilitar a regeneração axonal, ao conduzir os axónios em crescimento (McCaig, Sangster, & Stewart, 2000). As fibras nervosas em crescimento respondem ao gradiente de voltagem, orientando-se paralelamente ao eixo deste gradiente, em direcção ao cátodo. Estas fibras tendem a crescer 3 vezes mais rápido entre 70 e 140 mV/mm (Patel & Poo, 1982). Os axónios regenerados têm a capacidade de estabelecer sinapses com a extremidade caudal da medula espinhal lesionada. A estimulação eléctrica conduz a uma recuperação funcional bastante marcada, quando comparada com animais nas mesmas condições em que não é aplicada.



Pensa-se que esta recuperação se relaciona com o surgimento de vias sinápticas alternativas (Hamid & Hayek, 2008). O grau de recuperação funcional é melhor quando o cátodo é colocado caudalmente à lesão (Fehlings & Tator, 1992).

## **9. Maneio farmacológico e a neuroreabilitação funcional**

A associação das modalidades terapêuticas da NRF ao uso de fármacos e de outras estratégias que previnam a ocorrência de mais danos medulares e promovam a recuperação e regeneração após lesão medular é bastante importante. Uma possibilidade para a recuperação da função é regenerar e reconectar os axónios lesionados e recuperar a condutividade dos axónios intactos.

Após lesão medular, o crescimento axonal não é possível devido à existência de factores inibidores endógenos (como o OMgp, *oligodendrocyte-myelin glycoprotein*; nogo-A, *neurite out growth inhibitor*; MAG, *myelin-associated glycoprotein* e *chondroitin sulfate proteoglycan*) e factores inflamatórios que criam um ambiente medular hostil e inibem a capacidade de regeneração (Schwab, Kapfhammer, & Bandtlow, 1993).

As estratégias que podem ser usadas para promover a regeneração axonal incluem: o transplante de vários tipos celulares (células neuronais fetais, células estaminais, nervos periféricos, células de Schwann, células gliais olfactivas) (Tabakow et al., 2014; Kanno, Pearse, Ozawa, Itoi, & Bunge, 2015; Khankan et al., 2016); a neutralização dos factores inibidores endógenos através do uso de anticorpos (Kwon, Borisoff, & Tetzlaff, 2002); a aplicação de factores neurotróficos endógenos como o NGF, a neurotrofina 3 (NT-3) e o BDNF, que estimulam o crescimento e alongamento dos neurónios danificados e no caso do último a remielinização após lesão medular (Liu, 2002; Lu, 2004; Tuinstra et al., 2012; Zhao et al., 2013; Plemel et al., 2014; Keefe, Sheikh, & Smith, 2017; Liu et al., 2017); a estimulação eléctrica (McCaig et al., 2000; Hamid & Hayek, 2008); e a intervenção farmacológica propriamente dita (Hamid & Hayek, 2008).

Os fármacos usados na neuroreabilitação podem actuar na regeneração medular e indução da locomoção, como por exemplo, através da neutralização da capacidade de inibição de certos factores ou proteínas, diminuição da inflamação, neuroprotecção contra a apoptose, estabilização de membranas celulares alteradas, estabilização da condutividade axonal, modulação da actividade neural; no maneio da dor; e no tratamento de efeitos secundários, como por exemplo, na redução da hiperexcitabilidade dos neurónios motores (Scott, Ramer, Soril, Kwiecien, & Ramer, 2006; Baptiste & Fehlings, 2008; Khoshnevisan, Mardani, & Kamali, 2010; Gervasio, Macleod, Esteban-Herreros, Meng, & Tejada, 2014).

A acção de certos fármacos varia consoante se trata de uma lesão aguda ou crónica, o que sugere que a bioquímica celular da medula espinhal é modificada ao longo do tempo. Este

pressuposto é importante para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas após lesão medular (Cooke & Parker, 2009; Becker & Parker, 2015).

De seguida, irão ser abordadas as estratégias para a indução da locomoção através da modulação da actividade neural e da recuperação da condutividade axonal, com um foco especial nesta última.

### **9.1. Modulação da actividade neural**

Como referido anteriormente, os agentes neurotransmissores têm um papel importante na locomoção, uma vez que a sua libertação influencia directamente a excitabilidade medular e modula as CDP nas células GPC. Após lesão medular, há alterações na libertação dos neurotransmissores excitatórios e inibitórios, com um aumento dos últimos. O retorno da excitabilidade pode ser conseguido através do uso de fármacos, que tanto podem conduzir directamente à excitação como podem actuar na diminuição da inibição (Hultborn, 2003; Cooke & Parker, 2009).

Na medula espinhal isolada de roedores, a locomoção fictícia pode ser desencadeada através da aplicação de vários neurotransmissores, como o N-metil D-aspartato (NMDA), a serotonina ou a dopamina, resultando num ritmo locomotor estável. Os padrões locomotores resultantes são semelhantes aos que ocorrem durante a locomoção na ratazana com a medula espinhal intacta (Cazalets, Bertrand, Sqalli-Houssaini, & Clarac, 1998; Schmidt, Hochman, & MacLean, 1998; Harvey et al., 2006; Li et al., 2007).

Nos gatos, a clonidina (um agonista  $\alpha 2$ -noradrenérgico) foi o primeiro fármaco a ser usado para iniciar a locomoção, tanto em lesões medulares agudas como nas crónicas (Barbeau & Rossignol, 1987). O uso deste fármaco permitiu a recuperação precoce da locomoção espinhal (uma semana após lesão) em gatos adultos não treinados com lesão medular que não conseguiam andar (Rossignol et al., 1998). Outros fármacos do mesmo grupo, como a tizanidina e a oximetazolina tiveram o mesmo efeito (Chau et al, 1998b). O NMDA tem um efeito positivo na locomoção em gatos com lesão medular crónica (Giroux et al., 2003).

A administração de serotonina, o seu precursor, ou os seus agonistas (quipazina e m-clorofenilpiperazina) também é eficaz na melhoria da locomoção em gatos com LM sem ISE (Barbeau & Rossignol, 1991). Consistente com estes resultados, certos estudos mostraram elevados níveis de receptores  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ -NA (noradrenalina) e 5-HT (serotonina) na medula espinhal em gatos com LM sem ISE 15 a 30 dias após lesão medular, valores esses que depois retornaram ao normal (Marcoux & Rossignol, 2000; Giroux et al., 2003).

Outra estratégia que pode ser usada é o bloqueio dos altos níveis de inibição que ocorrem depois de uma lesão medular. Após lesão medular, há um aumento dos receptores da glicina, da enzima sintetizadora do GABA e do GABA na medula espinhal lombar em gatos e

ratas. O treino locomotor diminui os níveis desta enzima na medula espinhal destes animais (Edgerton et al., 2001; Tillakaratne et al., 2002). A administração de fármacos antagonistas do GABA ou da glicina pode também conduzir a uma melhoria da função locomotora (Tillakaratne et al., 2002).

## **9.2. Recuperação da condutividade axonal**

As lesões traumáticas da medula espinhal causam uma extensa destruição do seu parênquima, resultando em grandes défices clínicos (Jensen & Shi, 2003; Lim, Muguet-Chanoit, Smith, Laber, & Olby, 2014). A medula espinhal pode sofrer secção, compressão, estiramento e contusão, cujos efeitos secundários incluem, entre outros, a ruptura dos axónios e sua desmielinização, devido à morte dos oligodendrócitos (Jensen & Shi, 2003; McBride, Smith, Byrn, Borgens, & Shi, 2007; Lim et al., 2014). Contudo, na maior parte das lesões medulares não ocorre secção completa, havendo um número variável de axónios que se mantém anatomicamente intacto, mas com alterações das suas propriedades fisiológicas (McBride et al., 2007; Lewis, Howard, & Olby, 2017).

Estes axónios sofrem bloqueio da condução nervosa devido a alterações iónicas e desmielinização progressiva após lesão (Shi & Blight, 1996; Shi & Pryor, 2002; McBride et al., 2007). Estas observações foram verificadas em vários modelos experimentais de lesão da medula espinhal (Totou & Keirstead, 2005) em cães (Smith & Jeffery, 2006) e em humanos (Norenberg, Smith, & Marcillo, 2004; Guest, Hiester, & Bunge, 2005).

A desmielinização dos axónios conduz à exposição dos canais de potássio que se encontram na zona internodal dos axónios do SNC. Em situações normais, estes encontram-se cobertos pela bainha de mielina, não sendo activados pelo potencial de acção (Waxman & Ritchie, 1993). As lesões medulares expõem estes canais, o que provoca a saída de potássio da célula, que fica com uma carga mais negativa. A despolarização é dificultada, o que conduz ao bloqueio da condução nervosa (McBride et al., 2007).

O interesse em tratamentos que possibilitem a recuperação destes axónios tem aumentado ao longo dos últimos anos, uma vez que a diminuição do bloqueio de condução de uma população de axónios poderá conduzir a uma recuperação funcional substancial (McBride et al., 2007; Lim et al., 2014). Como foi descrito acima, têm sido estudadas várias técnicas, visando a reparação ou regeneração celular (Tabakow et al., 2014; Kanno et al., 2015; Khankan et al., 2016) e o uso de fármacos, como os antagonistas dos canais de potássio. De entre estes fármacos, a aminopiridina (4-AP) é um dos mais promissores (Lim et al., 2014). A 4-AP tem sido estudada como um tratamento para a lesão medular, tendo o objectivo de restabelecer a função de axónios anatomicamente intactos mas fisiologicamente disfuncionais que atravessem o local da lesão (Lewis, Laber, & Olby, 2018).

A 4-aminopiridina é uma monoamina que conduz a um bloqueio dose-dependente dos canais rápidos de potássio voltagem-dependentes (Hayes, 2004), o que potencia a propagação do potencial de acção e melhorias na função neurológica (Jensen & Shi, 2003). Os vários canais de potássio têm diferente sensibilidade a este fármaco (Hayes, 2007). A 4-AP também tem outros mecanismos de acção, nomeadamente aumenta o influxo de cálcio nos terminais pré-sinápticos, o que promove uma maior libertação dos neurotransmissores e, assim, uma melhor transmissão dos impulsos entre neurónios ou nas junções neuromusculares, em axónios lesionados e normais. Isto potenciou o estudo da utilização deste fármaco tanto em doenças que causam desmielinização como em doenças da transmissão neuromuscular (Hayes, 2004).

A sua capacidade de restaurar a condução nervosa através das lesões em lesões agudas e crónicas da medula espinhal foi verificada tanto *ex vivo* como *in vivo* em modelos de experimentação animal (Jensen & Shi, 2003; McBride et al., 2007; Sun et al., 2010). Foram demonstradas melhorias na função motora e sensorial após tratamento com este fármaco em humanos (Hayes et al., 1994; Hayes, 2004, 2007) e em cães (Blight, Toombs, Bauer, & Widmer, 1991; Lim et al., 2014; Lewis et al., 2018). Em humanos, este medicamento é usado para o tratamento de doenças neurológicas crónicas, nomeadamente a esclerose múltipla (Smith, Felts, & John, 2000; Zörner et al., 2016; Savin et al., 2016). Esta é uma doença auto-imune caracterizada pela desmielinização dos axónios devido a um processo inflamatório (Hayes, 2007; Zörner et al., 2016). A 4-aminopiridina pode ainda ser usada para a identificação de lesões agudas dos nervos periféricos em que há continuidade axonal e no seu tratamento, possibilitando a diminuição do tempo de recuperação após a lesão (Tseng et al., 2016).

A 4-AP prolonga o potencial de acção, restaura a condução nos axónios desmielinizados nos nervos periféricos, melhora a transmissão sináptica, aumenta a força de contracção muscular, a velocidade de condução no nervo e a excitabilidade dos circuitos intrínsecos de neurónios motores e promove a remielinização (Smith et al., 2000; Hayes, 2004; Tseng et al., 2016; Lewis et al., 2018). As melhorias após o seu uso podem dever-se também a um aumento da libertação de neurotransmissores ou a um aumento do número de terminais sinápticos activos (Smith et al., 2000). Contudo, os seus efeitos são modestos, uma vez que a concentração máxima tolerada no sangue é de 0,5 a 1  $\mu\text{M}$  e a concentração mais eficaz *in vitro* é 100  $\mu\text{M}$  (Shi & Blight, 1997).

Este fármaco tem efeitos adversos significativos como tremores, convulsões, hiperestesia, ansiedade e stress respiratório (Goodman et al., 2009). De modo a diminuir os efeitos secundários e a aumentar a sua eficácia clínica, têm sido desenvolvidos fármacos sintéticos derivados da 4-AP. Três derivados carbamatos da 4-AP (metilcarbamato, etilcarbamato e t-butilcarbamato) mostraram eficácia no restabelecimento da condução nervosa em lesões

medulares em modelos de experimentação *in vivo* e *ex vivo* (McBride, Smith, Byrn, Borgens, & Shi, 2006; McBride et al., 2007). Dois deles são eficazes na mesma concentração que a 4-AP, enquanto o t-butilcarbamato é 100 vezes mais potente (McBride et al., 2006).

Os axónios tratados com estes derivados têm características electrofisiológicas mais parecidas com as dos axónios normais do que aqueles que são tratados com a 4-AP (McBride et al., 2007). Os derivados da 4-AP são bastante seguros quando administrados em doses que alcançam a concentração terapêutica no sangue e no líquido cerebroespinal (McBride et al., 2006, 2007; Lim et al., 2014).

Num estudo em que se usou a 4-AP e os seus derivados em cães com paraplegia ou paraparesia não ambulatória crónica secundária a lesões traumáticas ou degenerativas, concluiu-se que tanto a 4-AP (0,5 a 1,2 mg/kg *per os*) como t-butilcarbamato (1 mg/kg *per os*) melhoram significativamente a capacidade de andar com suporte externo no TRT. Contudo, muitos animais não desenvolveram a capacidade de suportar o seu peso corporal, o que os impediu de se locomoverem de forma independente. Dos 13 animais que concluíram o estudo, cinco não tiveram melhorias, três demonstraram grande resposta aos fármacos, passando de não ambulatórios a ambulatórios independentes enquanto fizeram a medicação e os restantes mostraram alguns benefícios. Os tutores dos animais tratados reportaram melhorias na função motora, maior facilidade no esvaziamento vesical e aparecimento de movimentos voluntários da cauda após estímulo positivo, sugestivo de recuperação de alguma parte do controlo descendente. No entanto, não houve alterações no reflexo do tronco cutâneo, no posicionamento proprioceptivo e na sensibilidade à dor profunda em nenhum dos cães (mediado pelos feixes somatossensoriais ascendentes) (Lim et al., 2014). No mesmo estudo, determinou-se o intervalo de segurança do fármaco, sendo este 0,5 a 1,2 mg/kg *per os*.

A variação na resposta aos fármacos poderá estar relacionada com a doença, a presença e extensão da desmielinização, a extensão da lesão e os feixes envolvidos, a proximidade da lesão aos GPC, a duração da paralisia, a idade do animal e factores farmacogenómicos (Lim et al., 2014).

Lewis, Laber e Olby (2018) estudaram a existência de factores que permitam prever a resposta de cães paralisados com lesões medulares crónicas à administração de 4-AP, tendo concluído que a existência de fibras nervosas que atravessassem o local da lesão parece indispensável para que haja resposta a este fármaco. Contudo, a presença de fibras não indica, necessariamente, uma resposta favorável, pois vários cães com fibras translesionais não reportaram melhorias. Lewis, Laber e Olby (2018) sugeriram também que a excitabilidade dos circuitos intrínsecos de neurónios motores é importante para a recuperação motora.

### **III. Material e métodos**

#### **1. Caracterização da população**

O presente estudo é um estudo retrospectivo com 30 cães que foram admitidos no Hospital Veterinário da Arrábida/Centro de Reabilitação Funcional da Arrábida (HVA/CRAA) no período compreendido entre 1 de setembro de 2015 e 1 de setembro de 2018.

##### **1.1. Critérios de inclusão**

Para inclusão no estudo, consideraram-se todos os cães diagnosticados com lesão compressiva medular toracolombar (T3-L3) em que a etiologia foi doença degenerativa do disco intervertebral (hérnia de Hansen tipo I e tipo II), confirmada por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) por médicos veterinários da área da neurologia veterinária.

Os cães incluídos no estudo classificaram-se em grau 0 segundo a escala de Frankel modificada (Frankel et al., 1969) (Tabela 5, anexo II), independentemente do tipo de manejo a que foram submetidos (conservativo ou cirúrgico). Contudo, nesta amostra, relativamente ao tipo de manejo conservativo, apenas existiram cães com mielopatia compressiva crónica (tempo de entrada > 21 dias).

No estudo, os doentes incluídos foram seleccionados de forma independente em relação à idade, raça, género e peso vivo.

##### **1.2. Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo todos os gatos, assim como todos os cães com neurolocalização diferente à T3-L3, com mielopatia compressiva por neoplasia, quistos aracnóides e abscessos, com mielopatia não compressiva, vascular ou trauma nos segmentos medulares T3-L3, os doentes com neurolocalização toracolombar mas classificados segundo a escala de Frankel modificada (EFM) num grau superior ao grau 0.

#### **2. Admissão da população em estudo**

Como referido, o presente estudo é um estudo retrospectivo com base em 30 cães que após avaliação por médicos veterinários da área da neurologia e com realização de exames complementares de diagnóstico (TC/RM) foram referenciados para o HVA/CRAA, independentemente do tipo de abordagem terapêutica (conservativo/cirúrgico).

Todos estes doentes foram submetidos a uma consulta de NRF realizada sempre pelo mesmo médico veterinário, instrutor do CCRP (do inglês *Certified Canine Rehabilitation Practitioner*), creditado pela Universidade do Tennessee, onde se avaliou o estado mental, a capacidade de estação passiva, activa assistida ou activa, avaliação da marcha, de modo a classificar os défices neurológicos segundo a escala de Frankel modificada, observação da postura

corporal, verificação de défices proprioceptivos conscientes ou subconscientes, execução dos reflexos espinhais periféricos do membro pélvico, dentro destes o reflexo patelar, o reflexo tibial cranial, o reflexo flexor e a observação da sensibilidade à dor superficial e profunda.

Para realização do exame neurológico, foi utilizada uma pinça Halstead mosquito ABC curva de 12 cm e um martelo de Taylor 18 cm, registando-se através de vídeos todo o processo com recurso à câmara Canon EOS Rebel T6 (EOS 1300D).

De modo a possibilitar uma avaliação pormenorizada, todos os animais foram avaliados segundo a escala de neuroreabilitação funcional para cães com lesão toracolombar sem sensibilidade à dor profunda (ENRF-TL-G0) (Tabela 2) (Martins et al., 2018).

A escala contempla cinco categorias, sendo elas avaliação sensorial, avaliação dos reflexos espinhais periféricos, avaliação do tónus muscular, avaliação do movimento e avaliação da coordenação locomotora e propriocepção (Martins et al., 2018).

De referir que na avaliação sensorial se avaliou a sensibilidade profunda a nível dos dígitos, da ponta e base da cauda, da região do períneo (dermatomas S3) e da vulva/escroto (dermatomas S2). Esta avaliação pormenorizada da sensibilidade à dor profunda foi feita devido à necessidade de entender se nos animais de grau 0 segundo a EFM existe possibilidade, nem que seja residual, de comunicação entre os centros supraespinhais, os circuitos intrínsecos de neurónios motores e os GPC da intumescência lombar. Deste modo, na elaboração desta categoria teve-se em consideração o estudo de Lewis, Howard e Olby (2017).

Tabela 2 – Escala de neuroreabilitação funcional para cães com lesão toracolombar sem sensibilidade à dor profunda (ENRF-TL-G0).

Categoria	Descrição		Pontuação
Avaliação Sensorial	Sensibilidade à dor profunda presente nos dígitos		(+1)
	Sensibilidade à dor profunda presente na cauda		(+1)
	Sensibilidade à dor profunda presente no períneo (dermatomas S3)		(+1)
	Sensibilidade à dor profunda presente na vulva/escroto (dermatomas S2)		(+1)
Avaliação dos reflexos espinhais periféricos	Reflexo patelar	Ausente	0
		Diminuído	1
	Reflexo cranial tibial	Normal	2
		Aumentado	3
	Reflexo flexor	Ausente	0
		Presente	1
Avaliação do tônus muscular	Hipotonicidade dos músculos extensores e flexores		0
	Hipertonicidade dos músculos extensores e hipotonicidade dos músculos flexores		1
	Espasticidade dos músculos extensores e hipotonicidade dos músculos flexores, com movimento articular difícil ou ausente (ROM)		2
	Músculos extensores hipertónicos e músculos flexores hipotónicos, com ROM diminuído		3
	Tônus muscular normal ou músculos flexores ligeiramente hipotónicos		4
Avaliação do movimento	Paraplegia		0
	Presença de movimento sem SDP, não funcional		1
	Presença de movimento com SDP, não funcional		3
	Presença de movimento sem SDP, funcional		2
	Presença de movimento com SDP, funcional		4
Avaliação da coordenação locomotora e propriocepção	Coordenação entre o MP e MT <10% do tempo*; +/- DPP		0
	Coordenação entre o MP e MT entre 10-25% do tempo*; +/- DPP		1
	Coordenação entre o MP e MT entre 25-50% do tempo*; sem DPP		2
	Coordenação entre o MP e MT entre 50-75% do tempo*; sem knuckling		3
	Coordenação entre o MP e MT entre >75% do tempo*; sem DPP		4

**Legenda:** DPP – déficit de posicionamento proprioceptivo; MT – membro torácico; MP – membro pélvico; ROM – *range of motion*; SDP – Sensibilidade à dor profunda; Tempo\* – tempo de o doente dar 30 passos.



### 3. Registo de dados clínicos

A população em estudo foi caracterizada segundo vários critérios (Tabela 8 e Tabela 9 do anexo V), que serão descritos em seguida:

- género (masculino ou feminino);
- raça;
- idade (jovens e adultos – menos de 7 anos, geriátricos – mais de 7 anos inclusive);
- peso (menos de 7 kg, entre 7 e 15 kg e mais de 15 kg);
- etiologia (hérnia de Hansen tipo I ou tipo II);
- tratamento (conservativo ou cirúrgico);
- tempo até à entrada no HVA/CRAA (dias);
- sinais clínicos de fenómeno de mielomalacia e choque espinal;
- duração do TNRFI (meses);
- pontuação da ENRF-TL-G0 à entrada do HVA/CRAA;
- pontuação da ENRF-TL-G0 à saída do HVA/CRAA;
- pontuação da ENRF-TL-G0 ao longo do TNRFI;
- funcionalidade na alta médica (segundo a ENRF-TL-G0);
- grau neurológico à saída do HVA/CRAA (segundo a EFM e a classificação de LFF/LFNF);
- evolução neurológica após a alta médica (segundo a ENRF-TL-G0);
- presença de SDP à saída do HVA/CRAA (presente ou ausente);
- capacidade urinária à saída: micção neurogénica de NMS ou micção involuntária, micção com capacidade automática (micção realizada por doentes sem recuperação da SDP em que não se sabe se têm consciência do acto fisiológico, mas que o realizam sem a ajuda de um técnico ou do tutor) e micção com capacidade voluntária;
- evidência de suspeita de passagem de despolarização supraespinal neural: a presença de evidência de suspeita de passagem de despolarização supraespinal neural refere-se a todos os doentes que durante o processo de TNRFI apresentam presença de SDP duvidosa intermitente nos dígitos, presença de SDP na cauda mas ausente no períneo, vulva e dígitos ou noutro ponto avaliado e não presente nos restantes e ainda quando a classificação dos animais segundo a escala na categoria de avaliação sensorial é de zero mas existe movimento voluntário da cauda;
- presença de movimento voluntário da cauda (presente ou ausente): considerado-se que há movimento voluntário da cauda quando o animal move a cauda em resposta a estímulos positivos, como a voz do tutor.

#### 4. Protocolo de neuroreabilitação funcional

No estudo clínico retrospectivo, os doentes foram submetidos ao mesmo TNRFI e a manejo farmacológico para regeneração neural, sendo este explicado de seguida e estando resumido na Tabela 7, anexo III.

##### 4.1. Treino de neuroreabilitação funcional intensivo

##### 4.1.1. Treino de neuroreabilitação funcional intensivo no 1º mês

Durante o primeiro mês, o TNRFI teve uma abordagem multidisciplinar que se descreve de seguida.

- A. Exercícios de cinesioterapia passivos ou activos assistidos de estação, de modo a que seja obtida a plasticidade neural dos feixes motores descendentes da ponte do tronco cerebral, como o feixe reticuloespinal pontino e vestibuloespinal, uma vez que a sua função é promover a despolarização do neurónio motor  $\alpha$  e  $\gamma$  do grupo muscular extensor do MP. Este exercício foi prescrito três a quatro vezes ao dia e efectuado durante 2 a 15 minutos (min), de acordo com a capacidade cardiorrespiratória do doente (Figura 2).
- B. Exercícios de cinesioterapia passivos proprioceptivos, compostos por movimentos de bicicleta em trampolim com alinhamento correcto da coluna vertebral e movimentos de bicicleta em superfície rugosa com a mesma verificação postural quanto à coluna vertebral (Figura 3 e Figura 4). Para executar este exercício foram necessários dois técnicos, sendo este repetido três a quatro vezes ao dia e cada sessão composta por 30 repetições bilaterais dos MP. O movimento de bicicleta em ambos os exercícios deve ser realizado de forma a que seja aplicada alguma pressão quando os dígitos tocam nas superfícies, de modo a que se observe a abertura interdigital, garantindo assim a estimulação dos receptores cutâneos que estão localizados nessa região anatómica, como os corpúsculos de Pacini e haja maior estimulação do arco reflexo. Em ambos os exercícios, estimula-se o desequilíbrio de modo a promover a plasticidade neural dos feixes espinocerebelares responsáveis pela propriocepção subconsciente.

Figura 2 – Exercício de estação com correcção da postura (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).



Figura 3 – Exercício de movimento de bicicletas dos MP na almofada de estimulação central (AEC) (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).



C. Treino locomotor no TRT (*Superior Fit Fur life treadmill*, Inglaterra). Nesta categoria de TNRFI todos os doentes tiveram um contacto inicial com o TRT para verificar a capacidade individual de cada doente quanto ao TRT quadrúpede ou bípede (Figura 5 e Figura 6).

- Sempre que os doentes bloqueavam o tapete rolante com os membros torácicos foi-lhes prescrito o TL bípede 5 min seis a oito vezes ao dia, tendo como objectivo a neuroplasticidade e neuromodulação dos circuitos intrínsecos de neurónios motores medulares e dos GPC.
- Ao longo do mês, as metas a atingir foram a passagem dos doentes de TL bípede para quadrúpede. Assim, tanto os doentes iniciais de TL quadrúpede como os que começaram por TL bípede realizaram o mesmo TL durante 15 a 30 min três a quatro vezes ao dia, tendo como objectivo o aumento da amplitude das CDP dos feixes motores descendentes residuais, de modo a activar os receptores dos GPC e dos circuitos intrínsecos de neurónios motores localizados na intumescência lombar. Durante este mês, o TL foi efectuado sem inclinação do tapete rolante e a uma velocidade de 0,8 a 1,2 km/h.
- O TL no TRT foi executado considerando a estabilidade da coluna, sendo por vezes necessário o auxílio de dois técnicos de modo a garantir uma postura o mais simétrica possível.

Figura 4 – Exercício de estação e movimento de bicicletas dos MP no trampolim (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).



Figura 5 – Treino locomotor bípede no TRT (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).

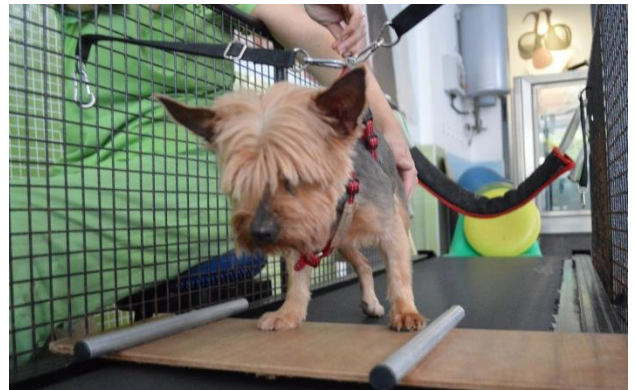


Figura 6 – Treino locomotor quadrúpede e treino locomotor bípede com estimulação no TRT (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).





**D. Treino locomotor no TRA (*Hidro Physio*, EUA) (Figura 7 e Figura 8).** No caso dos animais de manejo conservativo, em que a sua entrada ocorreu num período temporal superior a 21 dias após o diagnóstico de mielopatia compressiva, o início do TL no TRA foi no dia seguinte à admissão do doente. A linha de água foi colocada a nível do epicôndilo lateral do fémur e foram prescritos 2 a 30 min uma vez ao dia com velocidade de 1,2 a 2,2 km/h. Para o grupo dos doentes de pós-cirúrgico, a introdução do TL no TRA foi entre o 2º e o 7º dia após admissão, tendo em consideração as contaminações da linha de sutura assim como a ocorrência de escaras de decúbito. A sua prescrição foi a referida anteriormente.

Figura 7 – Treino locomotor no TRA (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).



Figura 8 – Treino locomotor no TRA (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).



**E. Electroestimulação funcional (FES).** Esta modalidade terapêutica de reabilitação foi realizada com o aparelho BTL 4000 Premium (BTL, Portugal) e consistiu na aplicação dos eléctrodos de superfície segundo a técnica segmental, colocando o cátodo nos espaços intervertebrais L6-L7 e L7-S1 e o ânodo na região anatómica mais próxima da junção neuromuscular (ponto motor) do grupo muscular de flexores do MP, com os seguintes parâmetros: 60 a 100 Hz, 6 a 36 mA, com um ciclo de duração de 1:4 (evitando a fadiga muscular), uma rampa rectangular com 4 s ascendente, 10 s de plateau e 4 s descendentes e uma duração de pulso de 100 a 150 µs duas a três vezes ao dia durante 10 min (Figura 9).

Figura 9 – Aplicação da técnica electroestimulação funcional em estação no centro de estação passiva (CEP) (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).



Figura 10 – Aplicação da técnica laserterapia classe IV (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).



- F.** Laserterapia de classe IV. Esta modalidade de reabilitação foi realizada com o aparelho Lite Cure Companion Therapy Laser (LiteCure, EUA). Como em todos os doentes foi avaliado o tônus muscular, houve a detecção de pontos de tensão dolorosos. No sentido de reduzir a concentração de ácido láctico a nível muscular, prescreveu-se o esquema de aplicação de laserterapia (programa *Pain Trauma*) que consistiu em uma sessão cinco dias consecutivos seguido de cinco sessões de 48 em 48 horas e posteriormente cinco sessões de 72 em 72 horas. Os parâmetros do programa foram ajustados a cada animal dependendo do seu peso vivo, cor da pele, comprimento e cor do pelo (Figura 10).
- G.** Electroestimulação transcutânea (TENS). Todos os doentes que durante o TNRFI no 1º mês apresentaram sinais de espasticidade no grupo muscular do quadrípede femoral realizaram o protocolo de TENS para a espasticidade, uma vez ao dia cinco dias por semana. Este protocolo foi desmamado gradualmente para 48 em 48h, seguido de 72 em 72 horas de acordo com a monitorização do sinal de espasticidade, segundo a escala de Ashworth modificada (Bohannon & Smith, 1987) (Tabela 6, anexo II). Esta modalidade terapêutica de reabilitação foi realizada com o aparelho BTL 4000 Premium (BTL, Portugal), aplicando-se os seguintes parâmetros: 100 Hz e 1 a 6 mA, aumentando gradualmente de acordo com a tolerância do animal, durante 20 min. Os eléctrodos foram colocados de acordo com a técnica segmental, como explicado previamente.

#### **4.1.2. Treino de neuroreabilitação funcional intensivo no 2º mês**

Durante este período temporal, os exercícios terapêuticos C e D sofreram alterações em relação ao tempo e à velocidade.

Os animais no TRT foram estimulados com treinos entre 20 a 30 min três a quatro vezes ao dia com velocidade entre 1,2 a 1,5 km/h, de acordo com a sua capacidade muscular e cardiorrespiratória. Nesta fase, todos os animais eram estimulados para realizar o TRT quadrúpede com activação sensorial dos receptores cutâneos da região do períneo, permitindo assim a comunicação directa com o circuito intrínseco de neurónios motores e os GPC. Em todos os doentes que realizaram o TRT quadrúpede com uma estimulação mínima e alternante foi introduzida a inclinação do TRT em 5%. O treino foi prescrito cinco dias por semana.

Já em relação ao TRA, o treino foi prescrito entre 20 a 40 min uma vez por dia, com velocidades de 2,5 a 3,5 km/h, mantendo a linha de água a nível do epicôndilo lateral do fémur. No fim do treino todos os doentes realizaram estação activa ou assistida durante 5 min. Após saírem do TRA foi estimulada a marcha.

Em relação à FES, foi realizado o mesmo protocolo mas apenas duas vezes ao dia. Existiu uma janela terapêutica de 40 min para realizar exercícios de cinesioterapia activos ou activos assistidos como estimulação da marcha em zigue-zague, pisos alternados (Figura 14), em

*cavalletis*, a subir e a descer rampas ou escadas (Figura 11), exercícios de desequilíbrio de estação em trampolim (Figura 4) e na prancha de desequilíbrio (Figura 13) e exercícios de agachamento na *physioball*, tendo em consideração a linha postural da coluna vertebral. Estes exercícios estimulam os feixes motores descendentes rubroespinal, reticuloespinal pontino e medular e vestibuloespinal.

Figura 11 – Exercício de estimulação da marcha em escadas (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).



Figura 12 – Exercício de estimulação da marcha em piso com obstáculos (*cavalletis*) (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).



Figura 13 – Exercício de estação na prancha de desequilíbrio (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).



Figura 14 – Exercício de estimulação da marcha em pisos alternados (foto gentilmente cedida pelo HVA/CRAA).



#### 4.1.3. Treino de neuroreabilitação funcional intensivo a partir do 3º mês

Durante este período, a grande mudança no TNRFI foi o tempo de treino locomotor, sendo que todos os doentes, tanto no TRT como no TRA, foram submetidos a um período temporal de treino superior a 40 min por sessão, podendo mesmo atingir os 60 min. Durante este mês, todos os doentes realizaram TL no TRT durante duas a três horas por dia com inclinação do tapete rolante entre 5 e 10% e velocidade entre 1,2 a 1,8 km/h. De referir que no TRA, sempre que possível, a linha de água foi colocada a nível do maléolo lateral da tíbia.

Em relação à FES, esta modalidade terapêutica de reabilitação passou a ser realizada uma vez ao dia, estando sempre associada à realização de um circuito de cinesioterapia activo ou activo assistido, que foi referido na descrição do TNRFI no segundo mês, mas com maior

número de repetições em relação a cada exercício executado na sessão do circuito terapêutico.

#### 4.2. Administração do fármaco 4-aminopiridina

A 4-aminopiridina está disponível em Portugal com o nome comercial Fampyra®. Este medicamento é uma forma prolongada de libertação desta substância activa e encontra-se sob a forma de comprimido numa concentração de 10 mg.

A sua administração começou um mês após o início do TNRFI, na dose de 0,3 mg/kg BID *per os*, aumentando-se depois progressivamente até 1,1 mg/kg, mantendo-se esta dose até ao final do tratamento, que variou entre um a dois meses, consoante a presença de LFNF ou LFF. O aumento gradual da dose permite que se introduza o fármaco e, posteriormente, se ajuste a dose a cada doente, de acordo com os sinais clínicos que estes exibem, minimizando os efeitos secundários.

O protocolo usado para a administração deste fármaco encontra-se descrito na Figura 15. O aumento da dosagem faz-se apenas se não houver manifestação de efeitos secundários. O intervalo de segurança da 4-AP é de 0,5 a 1,2 mg/kg (Lim et al., 2014).

Figura 15 – Protocolo de administração da 4-AP.



Todos os tutores foram elucidados quanto à farmacocinética, farmacodinâmica, acção terapêutica e efeitos secundários da Fampyra® durante a consulta de NRF, assinando desta forma um termo de consentimento que se encontra no anexo IV.

Por condição do estudo, caso os doentes apresentassem efeitos secundários à administração da 4-AP, tais como vómitos e diarreias persistentes e convulsões, seriam retirados automaticamente do mesmo. Todos os doentes foram monitorizados diariamente, com avaliação dos parâmetros vitais: estado mental, função cardíaca através de um electrocardiograma (smart SE 6 Channel ECG), frequência respiratória, temperatura, membranas mucosas, tempo de repleção capilar, pressão arterial sistólica e pressão arterial média (petMAP graphic II) e débito urinário.

Caso fosse detetado um efeito secundário, recorrer-se-ia aos seguintes protocolos terapêuticos:

- vómito: maropitam SC (Cerenia®) - 1mg/ Kg e ranitidina SC - 2 mg/Kg;
- diarreia: metronidazol IV - 2mg/Kg ou Flagyl® *per os* - 12,5 mg/Kg;
- convulsões: diazepam IV (Valium®) - 0,5 mg/Kg ou Stesolid® rectal - 1mg/Kg;
- ansiedade: butorfanol IV/IM (Butador®) – 0,2-0,4 mg/kg.

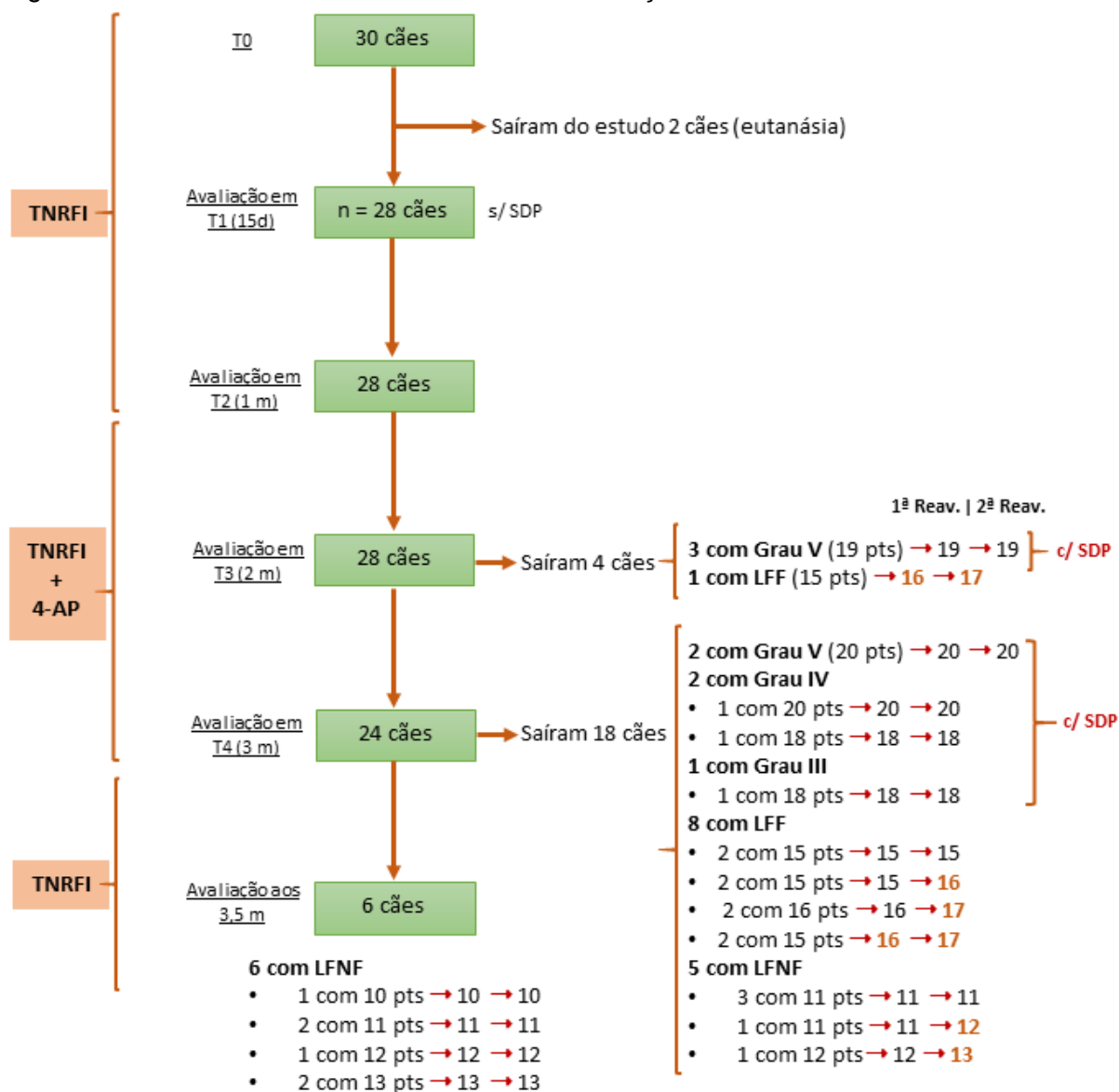


### 4.3. Monitorização da população em estudo

Todos os doentes foram avaliados e filmados como referido na consulta de admissão, correspondente ao tempo T0, segundo a ENRF-TL-G0. Posteriormente, existiram quatro pontos temporais de avaliação neurológica, segundo a mesma escala, com respectivas filmagens para avaliação posterior pelo mesmo observador, instrutor do CCRP, sendo estas T1 – avaliação ao fim de 15 dias; T2 – ao fim de 1 mês; T3 – ao fim de 2 meses; e T4 – ao fim de 3 meses, como referido no diagrama representativo da fragmentação, progressão e seguimento da população do estudo (Figura 16). Para além do referido, os doentes que apresentaram alta médica ao fim de 3,5 meses (n=6) foram avaliados nesse ponto temporal. Todos os doentes realizaram duas reavaliações, 15 e 30 dias após a alta médica.

### 5. Diagrama do estudo clínico retrospectivo

Figura 16 – Diagrama representativo da fragmentação, progressão e seguimento da população do estudo, com a sua classificação neurológica à saída e respectiva pontuação segundo a ENRF-TL-G0 à saída e na 1ª e 2ª reavaliação.





## **6. Análise estatística**

Para caracterização da amostra de acordo com as variáveis gênero, idade, raça, peso, etiologia, tratamento, tempo até à entrada no HVA/CRAA, duração do TNRFI, sinais clínicos de fenómeno de mielomalacia e choque espinhal, pontuação da ENRF-TL-G0 à entrada, saída e ao longo do TNRFI, funcionalidade na alta médica segundo a ENRF-TL-G0, grau neurológico à saída segundo a EFM, evolução neurológica após a alta médica, presença de SDP à saída, capacidade urinária à saída, evidência de suspeita de passagem de despolarização supraespinhal neural e presença de movimento voluntário da cauda efectuou-se análise estatística descritiva. No caso das variáveis quantitativas foram estimadas as medidas de tendência central e nas variáveis categóricas foi realizada uma análise de frequência.

A análise estatística inferencial foi baseada na análise de variância (ANOVA) e correlação de Pearson para variáveis com distribuição normal e variância homogénea, e teste de Kruskal-Wallis e correlação de Spearman quando as variáveis não cumpriam os pressupostos de normalidade e/ou homoscedasticidade, tendo sido avaliadas as relações entre as variáveis relevantes. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p \leq 0,05$ , e com tendência para significativos quando  $0,05 < p < 0,10$ .

Para a elaboração da base de dados e para a análise estatística utilizou-se, respectivamente, a folha de cálculo Microsoft Office Excel 2016 e o programa de análise estatística IBM SPSS Statistics 25.0.

## **IV. Resultados**

### **1. Caracterização da amostra**

Este estudo contemplou uma amostra populacional de 30 doentes, tendo dois dos doentes sido retirados do estudo ao final da primeira semana de TNRFI, ficando assim um n de 28 cães, cujas características se encontram na Tabela 8 e na Tabela 9 do anexo V.

#### **1.1. Raça**

Neste estudo, os cães de raças condrodistróficas representaram 42,9% (n=12) da população, enquanto as raças não condrodistróficas representaram 57,1% (n=16). Mais concretamente, os cães que se apresentaram com mais frequência foram Bulldog Francês com 21,4% (n=6), seguido de cães sem raça definida (SRD) com 17,9% (n=5), Dachshund e Jack Russel Terrier, ambos com 14,3% (n=4).

#### **1.2. Género**

Os doentes do género feminino representaram 39,3% da população (n=11), enquanto os do género masculino constituíram os restantes 60,7% (n=17).

#### **1.3. Idade**

A amostra incluía 78,6% de cães jovens e adultos (menos de 7 anos) (n=22) e 21,4% de cães geriátricos (mais de 7 anos inclusive) (n=6).

#### **1.4. Peso**

Da amostra, 67,9% (n=19) dos cães tinham menos de 7 kg, 14,3% (n=4) dos cães tinha entre 7 e 15 kg e 17,9% dos cães (n=5) tinham mais de 15 kg.

#### **1.5. Etiologia**

Relativamente à etiologia, 89,3% (n=25) dos cães foram diagnosticados com hérnia de Hansen tipo I e 10,7% (n=3) dos cães foram diagnosticados com hérnia de Hansen tipo II.

#### **1.6. Tratamento**

Em relação ao maneio, 21,4% (n=6) dos cães tinham sido tratados através de uma abordagem conservativa, enquanto 78,6% (n=22) tinham sido tratados através de uma abordagem cirúrgica.

#### **1.7. Tempo até à entrada no HVA/CRAA**

A maioria dos doentes entrou num período temporal superior a 21 dias após a lesão ou cirurgia, independentemente do maneio conservativo ou cirúrgico, correspondendo a 53,6% (n=15) da população, enquanto os restantes 46,4% (n=13), entraram até 21 dias, sendo estes apenas de maneio cirúrgico.

### 1.8. Sinais clínicos de fenómeno de mielomalacia focal e choque espinal

Dentro da população estudada, correspondente ao grupo de entrada no HVA/CRAA num período temporal inferior a 21 dias (n=13), 46,2% (n=6) dos doentes apresentaram sinais clínicos de fenómeno de mielomalacia e 15,4% (n=2) desenvolveram choque espinal.

Considerou-se sinais de choque espinal uma arreflexia principalmente do reflexo flexor, associada a hipotonicidade muscular, embora com presença de reflexo do tronco cutâneo pelo menos até à região neuroanatômica da lesão, correspondente ao local da hemilaneotomia. Estes sinais desapareceram ao longo dos primeiros quatro a sete dias, apresentando alguns destes doentes sinais periféricos de NMS como a espasticidade (Thomas & De Risio, 2015). Os doentes com sinais compatíveis de mielomalacia focal permaneceram durante um período temporal superior no estado de arreflexia e hipotonicidade, acompanhado de ascensão quanto ao reflexo do tronco cutâneo (Lorenz, Coates, & Kent, 2011; Muguet-Chanoit et al., 2011).

### 1.9. Duração do treino de neuroreabilitação intensivo

Quanto à duração do TNRFI, 14,3% (n=4) dos cães ficaram no HVA/CRAA até 2 meses inclusive, 64,3% (n=18) permaneceram entre 2 a 3 meses e 21,4% (n=6) mais do que 3 meses.

### 1.10. Pontuação da ENRF-TL-G0 à entrada do HVA/CRAA

A pontuação à entrada variou entre 0 e 6 pontos (Figura 17), com uma média de 2,9 pontos, e desvio padrão de 1,5. Dos cães estudados, 14,3% (n=4) teve uma pontuação menor do que 2 pontos; 71,4% (n=20) dos cães obteve uma pontuação entre 2 e 4; e 14,3% (n=4) obteve uma pontuação maior que 4 pontos.

Figura 17 – Pontuação da população à entrada do HVA/CRAA.

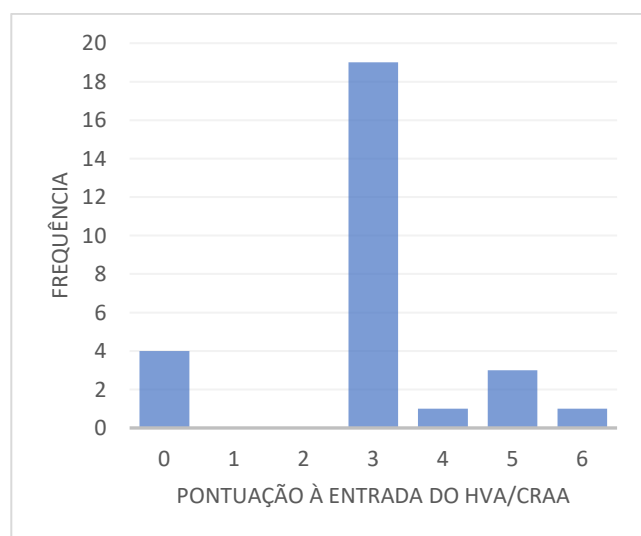
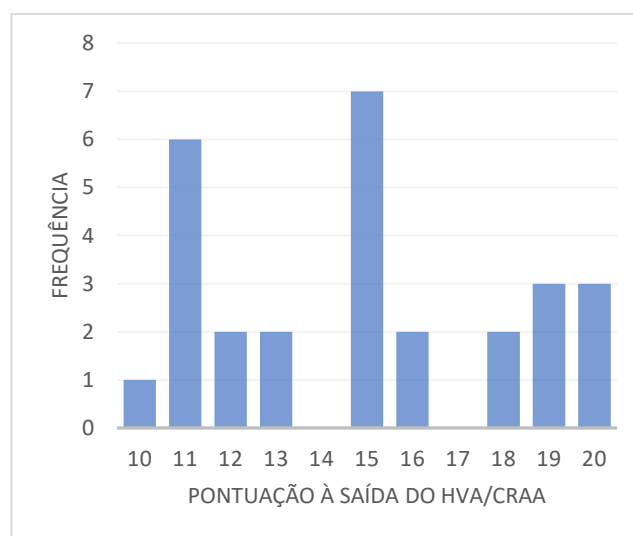


Figura 18 – Pontuação da população à saída do HVA/CRAA.



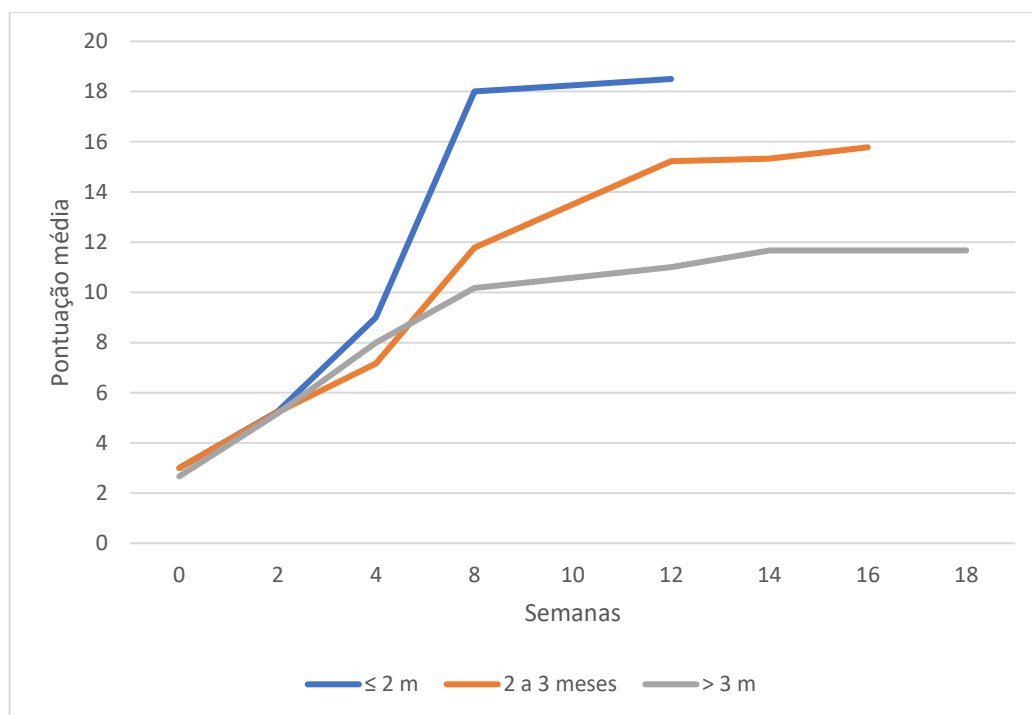
### 1.11. Pontuação da ENRF-TL-G0 à saída do HVA/CRAA

Quanto à pontuação à saída, a média foi de 14,9 pontos, com um mínimo de 10 pontos e um máximo de 20 pontos e desvio padrão de 3,3. Dos doentes estudados, 39,3% (n=11) obteve uma pontuação até 14 pontos; 32,1% (n=9) foi classificado com uma pontuação entre 15 e 17; e os restantes 28,6% (n=8) entre 18 e 20 (Figura 18)

### 1.12. Pontuação da ENRF-TL-G0 ao longo do TNRFI

Comparando os grupos de doentes que tiveram alta médica aos 2 meses, 3 meses e 3,5 meses, verificou-se que os cães dos primeiros dois grupos tiveram uma evolução mais acelerada (Figura 19), tendo o grupo que ficou até 2 meses a maior pontuação média na alta médica, seguida pelo grupo que ficou entre 2 e 3 meses. Em relação ao grupo que permaneceu no HVA/CRAA durante mais de 3 meses, teve uma evolução clínica mais gradual e atingiu pontuações menores à saída, segundo a ENRF-TL-G0.

Figura 19 – Pontuação média da população ao longo das semanas do TNRFI, da população que teve alta médica até aos 2 meses, entre 2 e 3 meses e depois dos 3 meses.



### 1.13. Funcionalidade na alta médica do TNRFI (segundo a ENRF-TL-G0)

Consideraram-se como funcionais no fim do programa de NRF os cães com 15 ou mais pontos na ENRF-TL-G0, correspondendo aos doentes que têm a capacidade de se levantar, manter estação activa e movimentar-se de forma mais ou menos coordenada. Tendo em conta estes parâmetros, considerou-se que 60,7% (n=17) dos doentes era funcional (LV e LFF) e 39,3% (n=11) dos doentes era não funcional (LFNF).

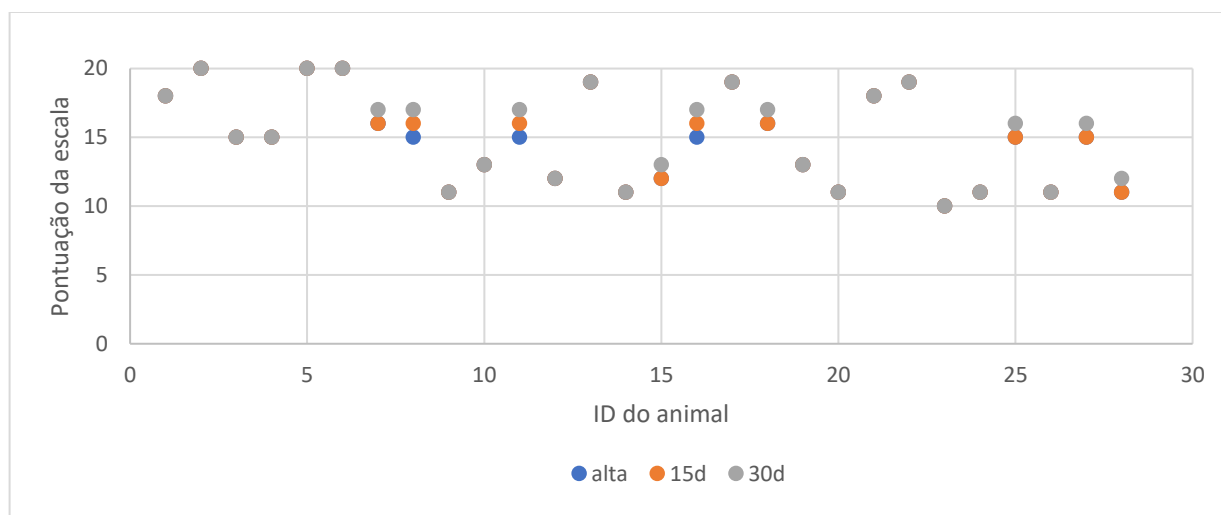
#### 1.14. Grau neurológico à saída do HVA/CRAA

Em relação à classificação dos cães à saída do centro, considerou-se que 39,3% (n=11) dos cães desenvolveu LFNF, 32,1% (n=9) dos cães desenvolveu LFF, 17,9% (n=5) foi classificado como Grau V, 7,1% (n=2) foi classificado como Grau IV e apenas 3,6% (n=1) como Grau III.

#### 1.15. Evolução neurológica após alta médica

Após alta médica, todos os doentes compareceram para consulta de reavaliação 15 dias e 30 dias depois, sendo que 67,9% (n=19) não melhoraram a pontuação e 32,1% (n=9) melhoraram a pontuação (Figura 20). Dos 32,1% (n=9) que evoluíram positivamente após alta médica, 10,7% (n=3) melhoraram a pontuação entre a alta médica e a primeira consulta de reavaliação e voltaram a melhorar na segunda consulta de reavaliação e 21,4% (n=6) só melhoraram entre a primeira e a segunda consulta de reavaliação. Nos cães com melhoria da pontuação após a alta médica, a média do aumento foi de 1,33 pontos segundo a ENRF-TL-G0. Todos os doentes que melhoraram após alta médica (n=9) não tinham SDP, tendo 7 sido classificados como tendo LFF e 2 como tendo LFNF.

Figura 20 – Evolução da pontuação dos doentes na 1ª e 2ª consulta de reavaliação (15 e 30 dias após a alta médica, respectivamente).



#### 1.16. Capacidade urinária à saída do HVA/CRAA

Quanto à capacidade urinária à saída, 53,6% (n=15) dos doentes tinha micção automática, 28,6% (n=8) tinha micção voluntária e 17,9% (n=5) micção involuntária.

#### 1.17. Sensibilidade à dor profunda à saída do HVA/CRAA

Na alta médica, 28,6% (n=8) dos doentes apresentava sensibilidade à dor profunda e 71,4% (n=20) dos doentes não apresentava sensibilidade à dor profunda.

#### 1.18. Evidência de suspeita de passagem de despolarização supraespinhal neural

De entre os 71,4% (n=20) dos doentes sem sensibilidade à dor profunda, em 55% (n=11) havia suspeita de passagem de despolarização supraespinhal neural e em 35% (n=7) não havia esta suspeita. Não existem dados que permitam avaliar os restantes 10% (n=2).

### **1.19. Movimento voluntário da cauda**

Dos doentes sem sensibilidade à dor profunda, 70% (n=14) não tinha movimento voluntário da cauda, 20% (n=4) tinha movimento voluntário da cauda e não há dados que permitam avaliar os restantes 10% (n=2).

## **2. Caracterização da amostra em relação à pontuação da ENRF-TL-G0 à entrada do HVA/CRAA**

### **2.1. Género, peso, raça e idade**

Não foi encontrada uma relação significativa entre o género, a raça, o peso e a pontuação à entrada do HVA/CRAA.

Em relação à idade, verificou-se tendência para diferenças na distribuição da pontuação à entrada em função da idade do animal (Teste de Kruskal-Wallis:  $H=2,979$ ;  $n=28$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,084$ ). À entrada, a pontuação dos cães com idade inferior a 7 anos ( $\bar{x} = 3,2 \pm 1,1$ ) foi superior à pontuação dos cães com idade igual ou maior a 7 anos ( $\bar{x} = 1,8 \pm 2,1$ ). Verificou-se tendência para uma correlação de Spearman negativa fraca entre as duas variáveis ( $\rho = -0,332$ ;  $n=28$ ;  $p=0,084$ ).

### **2.2. Sinais clínicos de fenómeno de mielomalacia e choque espinhal**

Não foram encontradas diferenças significativas na pontuação à entrada do HVA/CRAA em função da presença ou não de sinais de fenómeno de mielomalacia, tendo os cães que não apresentavam sinais de mielomalacia ( $\bar{x} = 3,0 \pm 1,5$ ) entrado com uma pontuação ligeiramente superior aos que apresentaram sinais de mielomalacia ( $\bar{x} = 2,5 \pm 1,2$ ).

Em relação ao choque espinhal, foram encontradas diferenças significativas na pontuação à entrada em função da presença ou não de choque espinhal (Teste de Kruskal-Wallis:  $H=6,699$ ;  $n=28$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,01$ ), sendo que os cães com choque espinhal entraram com uma pontuação ( $\bar{x} = 0,0 \pm 0,0$ ) bastante inferior à dos animais sem choque espinhal ( $\bar{x} = 3,2 \pm 1,3$ ).

### **2.3. Tempo até à entrada no HVA/CRAA**

A distribuição da variável pontuação à entrada não foi a mesma entre as categorias da variável tempo até à entrada (Teste de Kruskal-Wallis:  $H=5,214$ ;  $n=28$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,022$ ), sendo que a pontuação média à entrada dos doentes que chegaram até 21 dias após lesão ou cirurgia ( $\bar{x} = 2,3 \pm 1,3$ ) foi inferior à pontuação à entrada dos doentes que chegaram mais de 21 dias depois ( $\bar{x} = 3,5 \pm 1,4$ ). A correlação de Spearman entre estas duas variáveis foi positiva mas fraca ( $\rho = 0,439$ ;  $n=28$ ;  $p=0,019$ ), ou seja, ao aumento do tempo até à entrada corresponderam pontuações à entrada mais elevadas.

### 3. Caracterização da amostra em relação à pontuação da ENRF-TL-G0 à saída do HVA/CRAA

#### 3.1. Género, peso, raça e idade

Não foi encontrada uma relação significativa entre o género, a raça, o peso e a idade e a pontuação à saída do HVA/CRAA.

#### 3.2. Etiologia

Não se encontraram diferenças significativas na distribuição da pontuação dos doentes à saída do HVA/CRAA em função do tipo de hérnia, embora os cães com hérnia de Hansen tipo I tenham saído com pontuação inferior ( $\bar{x} = 14,7 \pm 3,2$ ) à dos cães com hérnia de Hansen tipo II ( $\bar{x} = 16,3 \pm 4,7$ ).

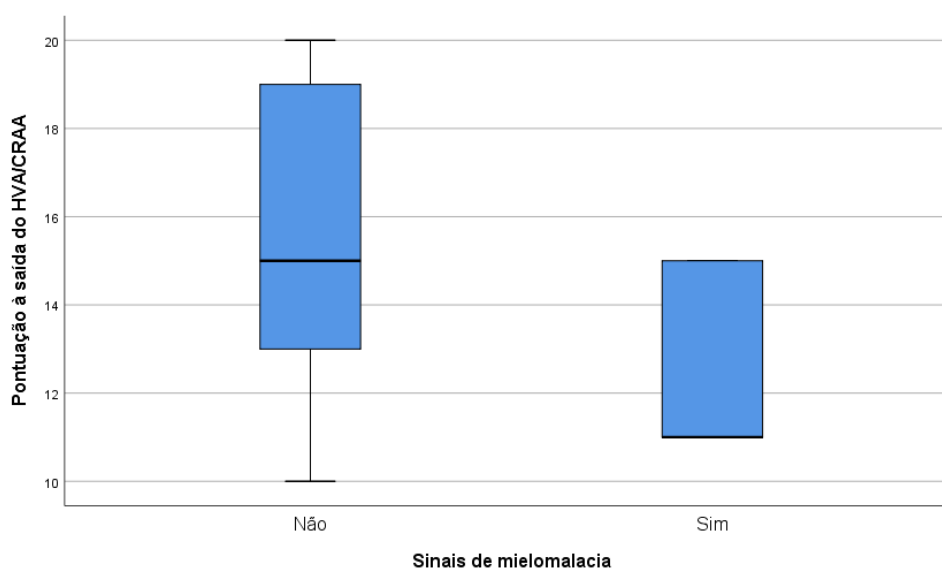
#### 3.3. Tipo de tratamento

Não se encontraram diferenças significativas na distribuição da pontuação à saída em função do tipo de tratamento aplicado, tendo os cães que foram submetidos a tratamento conservativo saído do HVA/CRAA com uma pontuação ligeiramente inferior ( $\bar{x} = 14,3 \pm 3,3$ ) à dos que foram submetidos a tratamento cirúrgico ( $\bar{x} = 15,0 \pm 3,3$ ).

#### 3.4. Sinais clínicos de fenómeno de mielomalacia e choque espinal

Detectaram-se diferenças significativas na pontuação à saída em função da existência de sinais clínicos de mielomalacia (Teste de Kruskal-Wallis:  $H=4,906$ ;  $n=28$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,027$ ), sendo a pontuação à saída do HVA/CRAA (Figura 21) significativamente mais elevada nos doentes sem sinais de mielomalacia ( $\bar{x} = 15,6 \pm 3,2$ ) do que naqueles com sinais de mielomalacia ( $\bar{x} = 12,3 \pm 2,1$ ). A correlação de Spearman entre estas duas variáveis foi estatisticamente significativa e negativa mas fraca ( $\rho = -0,426$ ;  $n=28$ ;  $p=0,024$ ).

Figura 21 – Distribuição da população no que se refere à presença ou ausência de sinais de mielomalacia em função da pontuação à saída do HVA/CRAA.



Não se detectaram diferenças na pontuação à saída em função da presença de choque espinhal. A pontuação à saída dos doentes com choque espinhal ( $\bar{x} = 15,0 \pm 4,2$ ), foi ligeiramente mais elevada do que a dos doentes sem choque espinhal ( $\bar{x} = 14,9 \pm 3,3$ ). Contudo, só houve 2 cães com choque espinhal, pelo que a amostra é pouco representativa. Dos dois cães com choque espinhal, um deles saiu com uma pontuação de 18 e classificação grau IV na EFM e o outro com uma pontuação de 12 e LFNF.

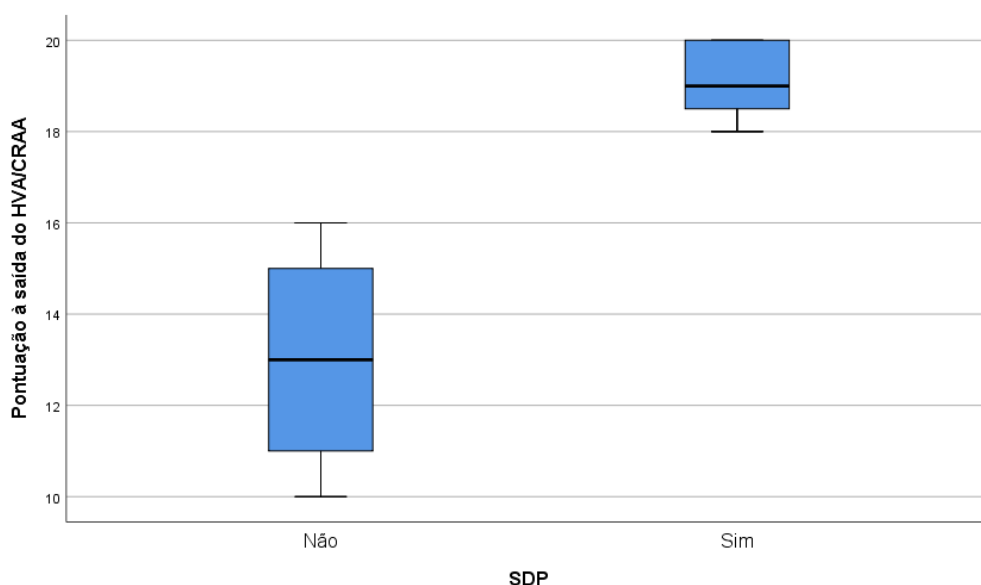
### 3.5. Duração do treino de neuroreabilitação intensivo

Detectaram-se diferenças significativas na pontuação à saída em função da duração do TNRFI (Teste de Kruskal-Wallis:  $H=11,748$ ;  $n=28$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,003$ ), sendo que a pontuação média à saída dos doentes com duração do TNRFI até 2 meses inclusive ( $\bar{x} = 18,0 \pm 2,0$ ) foi superior à pontuação dos doentes com maior duração de TNRFI. Os doentes com TNRFI com duração entre 2 e 3 meses ( $\bar{x} = 15,2 \pm 3,1$ ) também tiveram uma pontuação mais elevada do que os que ficaram mais do que 3 meses ( $\bar{x} = 11,7 \pm 1,2$ ). A correlação de Spearman entre estas duas variáveis foi estatisticamente significativa, moderada e negativa, ( $\rho = -0,656$ ;  $n=28$ ;  $p<0,001$ ). Isto quer dizer que quanto maior a duração do protocolo, menor a pontuação dos cães à saída do HVA/CRAA. Contudo, mesmo os doentes que ficaram no HVA/CRAA durante mais de 3 meses apresentaram melhorias na pontuação entre T4 e o momento da alta médica.

### 3.6. Sensibilidade à dor profunda à saída do HVA/CRAA

Em relação à SDP, detectaram-se diferenças na distribuição da pontuação à saída do HVA/CRAA em função da presença ou não de SDP (Teste de Kruskal-Wallis:  $H=17,032$ ;  $n=28$ ;  $gl=1$ ;  $p<0,001$ ). A pontuação média à saída dos cães com SDP ( $\bar{x} = 19,1 \pm 0,8$ ) foi significativamente mais elevada do que a pontuação dos cães sem SDP ( $\bar{x} = 13,2 \pm 2,1$ ) (Figura 22).

Figura 22 – Distribuição da população no que se refere à presença ou ausência de SDP em função da pontuação à saída do HVA/CRAA.





### **3.7. Reavaliação 15 e 30 dias após a alta**

A correlação de Pearson entre as variáveis pontuação à saída e reavaliação 15 dias depois e 30 dias depois foi estatisticamente significativa, muito forte e positiva, com um coeficiente de 0,995 em relação à reavaliação 15 dias depois e de 0,978 em relação à reavaliação 30 dias depois (em qualquer dos casos:  $n=28$ ;  $p<0,001$ ).

### **3.8. Grau neurológico à saída do HVA/CRAA**

Detectaram-se diferenças significativas na distribuição da variável pontuação à saída em função das categorias do grau neurológico à saída, considerando-se LFNF=1, LFF=2, Grau III na EFM=3, Grau IV na EFM=4 e Grau V na EFM=5 (Teste de Kruskal-Wallis:  $H=24,735$ ;  $n=28$ ;  $gl=4$ ;  $p<0,001$ ), ou seja, a pontuação na alta médica não foi a mesma entre as categorias do grau neurológico à saída do centro. Mais concretamente, há diferenças significativas entre a pontuação na alta médica da categoria LFNF e das categorias Grau IV e Grau V, ou seja, os cães da categoria LFNF tiveram uma pontuação significativamente mais baixa do que os da categoria Grau IV e Grau V.

A correlação de Spearman entre estas duas variáveis foi significativa, muito forte e positiva ( $\rho=0,954$ ;  $n=28$  e  $p<0,001$ ), isto é, quanto maior a categoria, maior a pontuação à saída. A pontuação média à saída dos cães da categoria LFNF foi de  $11,5 \pm 0,9$ ; no caso da categoria LFF foi de  $15,2 \pm 0,4$ ; no único doente de grau III a pontuação foi de 18; no caso dos doentes de grau IV a pontuação média foi  $19,0 \pm 1,4$  e nos de grau V  $19,4 \pm 0,6$ .

## **4. Caracterização da amostra em relação à presença de SDP à saída**

### **4.1. Tipo de tratamento**

A distribuição da SDP à saída foi a mesma entre as categorias tratamento cirúrgico e tratamento conservativo, sendo que 31,8% (7 em 22) com tratamento cirúrgico recuperou a SDP e 16,7% (1 em 6) recuperou com tratamento conservativo.

### **4.2. Etiologia**

A distribuição da SDP à saída é a mesma entre as categorias hérnia de Hansen tipo I e hérnia de Hansen tipo II, com 24% (6 em 25) dos cães com hérnia de Hansen tipo I recuperaram a SDP e 66,7% (2 em 3) com hérnia de Hansen tipo II.

### **4.3. Duração do treino de neuroreabilitação intensivo**

Detectaram-se diferenças significativas na presença de SDP em função da duração do protocolo (Teste de Kruskal-Wallis:  $H=6,394$ ;  $n=28$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,041$ ), ou seja, a distribuição de SDP não foi a mesma entre as categorias de duração de protocolo. Mais concretamente, detectaram-se diferenças significativas na distribuição da SDP entre as categorias até 2 meses inclusive e mais de 3 meses, sendo que nenhum cão com duração de protocolo superior a 3 meses recuperou a SDP, contrastando com os doentes com duração de protocolo

inferior ou igual a 2 meses, em que 75% (3 em 4) recuperou a SDP. No caso dos doentes que ficaram entre 2 e 3 meses, 27,8% (5 em 18) recuperaram a SDP.

A correlação de Spearman entre estas duas variáveis foi significativa, fraca e negativa ( $p = -0,472$ ;  $n=28$ ;  $p=0,011$ ). Isto quer dizer que quanto maior foi a duração de protocolo, menor o número de cães que recuperou a SDP.

#### **4.4. Tempo até entrada no HVA/CRAA**

Não se detectaram diferenças significativas entre as variáveis presença de SDP à saída e o tempo até à entrada no HVA/CRAA, ou seja, a distribuição da variável presença de SDP à saída não foi diferente nas categorias da variável tempo até à entrada com 15,4% (2 em 13) dos cães que entraram antes dos 21 dias a recuperarem a SDP e 40% (6 em 15) dos doentes que entraram depois dos 21 dias a recuperarem a SDP.

### **5. Caracterização da amostra em função da presença de LFF à saída**

#### **5.1. Idade**

Verificou-se tendência para diferenças significativas na presença de LFF à saída em função da idade do animal (ANOVA:  $F=2,743$ ;  $n=20$ ;  $gl=1$ ,  $p=0,098$ ). Também se verificou tendência para correlação de Pearson negativa fraca entre estas duas variáveis ( $p = -0,380$ ;  $n=20$ ;  $p=0,098$ ), ou seja, embora apenas significativo para 90% da população na categoria cães com 7 anos ou mais houve menos cães com LFF. Na categoria cães com menos de 7 anos, 52,9% (9 em 17) desenvolveu LFF enquanto nos cães com 7 anos ou mais, nenhum desenvolveu LFF ( $n=3$ ).

#### **5.2. Peso**

Detectaram-se diferenças significativas na distribuição da variável presença de LFF à saída em função do peso do doente (Teste de Kruskal-Wallis:  $H=6,662$ ;  $n=20$ ;  $gl=2$ ,  $p=0,036$ ), ou seja, a presença de LFF à saída não foi a mesma entre as categorias da variável peso do animal, tendo 64% (9 em 14) dos cães com peso inferior a 7kg desenvolvido LFF e nenhum cão nas categorias “peso entre 7 e 15 kg” e “peso > 15 kg” desenvolvido LFF.

A correlação de Spearman entre estas duas variáveis foi significativa, moderada e negativa ( $p = -0,583$ ;  $n=20$  e  $p=0,007$ ); a presença de LFF esteve correlacionada negativamente com o peso, quanto maior o peso menor o número de cães com LFF.

#### **5.3. Tempo até à entrada do HVA/CRAA**

Não se detectaram diferenças significativas na distribuição da variável presença de LFF à saída entre as categorias da variável tempo até à entrada, com 36,3% (4 em 11) dos doentes que entraram até 21 dias após a lesão/cirurgia a desenvolver LFF e 55,6% (5 em 9) dos doentes que entraram após os 21 dias a desenvolver LFF.

#### **5.4. Duração do treino de neuroreabilitação intensivo**

Detectaram-se diferenças significativas na presença de LFF à saída em função da duração do protocolo (Teste de Kruskal-Wallis:  $H=7,190$ ;  $n=20$ ;  $gl=2$ ;  $p=0,027$ ), ou seja, a presença de LFF não foi semelhante entre as categorias de duração de protocolo. Mais concretamente, detectaram-se diferenças significativas na distribuição da presença de LFF entre as categorias de duração de protocolo entre 2 e 3 meses e mais de 3 meses, sendo que na categoria mais de 3 meses ( $n=6$ ) não houve cães a sair com LFF. Na categoria duração de protocolo até 2 meses inclusive, o único animal sem SDP desenvolveu LFF; no caso da duração de protocolo entre 2 e 3 meses 61,5% (8 em 13) desenvolveu LFF.

A correlação de Spearman entre estas duas variáveis foi moderada negativa e significativa ( $\rho = -0,615$ ;  $n=20$  e  $p=0,004$ ). O aumento da duração de protocolo corresponde a uma diminuição do número de doentes a ter alta médica com LFF.

#### **5.5. Sinais clínicos de fenómeno de mielomalacia**

Não se detectaram diferenças significativas na presença de LFF à saída em função da presença de sinais de mielomalacia à entrada. No caso dos cães sem sinais clínicos de mielomalacia, 50% (7 em 14) desenvolveu LFF e nos cães que apresentaram sinais clínicos de mielomalacia 33,3% atingiu esta condição locomotora (2 em 6).

## V. Discussão

O estudo retrospectivo em cães de grau 0 segundo a EFM contemplou uma amostra populacional de 30 doentes, tendo dois sido excluídos no final da primeira semana de TNRFI, ficando assim uma amostra com 28 cães.

A amostra populacional não é uniforme quanto à raça, género, idade, peso, etiologia e tratamento, mas existe uma interligação entre idade, peso e etiologia, uma vez que 78,6% (22 em 28) da amostra foi representada por cães jovens (menos de 7 anos), 67,9% (19 em 28) apresentavam peso inferior a 7 kg e 89,3% (25 em 28) eram de etiologia de DDIV Hansen tipo I, estando de acordo com Brisson (2010), Kranenburg et al. (2013), Grossbard et al. (2014) e Thomas et al. (2014). Verificou-se ainda que, embora as raças condrodistróficas representassem apenas 42,9% da população, a presença da etiologia DDIV Hansen tipo I foi superior, justificando que raças não condrodistróficas apresentaram lesão DDIV Hansen tipo I, como descrito por Coates (2013), Olby & Jeffery (2012) e Thomas et al. (2014).

Quanto ao tipo de maneio, 78,6% (22 em 28) tiveram uma abordagem cirúrgica, justificando-se isto pelos critérios de inclusão de doentes em grau 0, pois numa parálise aguda com ausência de SDP deve ser efectuada uma cirurgia descompressiva de urgência, idealmente em 24 a 48 horas segundo Kerwin, Levine & Hicks (2012) e Langerhuus & Miles (2017).

Relativamente à categoria tempo até à entrada no HVA/CRAA, a amostra encontrava-se equilibradamente distribuída em relação aos dois períodos temporais de menos de 21 dias e mais de 21 dias. A referência de 21 dias deve-se ao facto da SDP poder reaparecer durante as primeiras 2 a 4 semanas pós lesão, segundo Brisson (2010) e Coates (2013). O presente estudo pretendeu verificar o papel do TNRFI e, desta maneira, estudando animais num período temporal superior ao classicamente necessário para a recuperação espontânea da SDP, torna-se possível retirar algumas conclusões.

De acordo com os critérios de inclusão, a amostra populacional apresentou em 100% uma pontuação entre 0 e 6 à entrada do HVA/CRAA segundo a ENRF-TL-G0, estando de acordo com o grau 0 da EFM, o que permitiu comparar os doentes em conjunto com ambas as escalas.

No presente estudo, observou-se uma relação directa entre a recuperação da SDP e a pontuação da escala ENRF-TL-G0 à saída entre 18 a 20 (valores máximos obtidos), e entre esta pontuação e o tempo de TNRFI até 2 meses, indicando que os doentes que recuperaram a SDP obtiveram pontuações mais altas na escala ENRF-TL-G0 e tiveram alta médica mais cedo, estando estes doentes inseridos no grupo de 60,7% (17 em 28) que recuperou a funcionalidade. Assim sendo, a recuperação da SDP indica um bom prognóstico, pois foram os doentes que apresentaram a alta médica num período mais curto e uma locomoção voluntária, estando de acordo com Brisson (2010) e Kerwin et al. (2012).

Do mesmo modo, verificou-se uma relação directa entre a pontuação da ENRF-TL-G0 de 15 a 17 que corresponde a 32,1% (9 em 28) da amostra populacional, e a realização do TNRFI durante 2 a 3 meses. Segundo a ENRF-TL-G0, pontuações superiores a 15 indicam funcionalidade (Martins et al., 2018), logo os 32,1% da população referidos anteriormente pertencem ao grupo de 60,7% que atingiram funcionalidade na alta médica do TNRFI.

Assim sendo, neste estudo contemplou-se 60,7% de funcionalidade em animais de grau 0 após o TNRFI, estando com linhas orientativas equivalentes a Olby et al. (2003), Muguet-Chanoit et al. (2011) e Jeffery et al. (2016) quanto à evolução da capacidade ambulatoria. Neste grupo incluiu-se 28,6% (8 em 28) correspondentes aos doentes com recuperação de SDP (graus III, IV e V da EFM) e 32,1% (9 em 28) correspondentes aos doentes com LFF.

No presente estudo, a LFF é uma categoria de funcionalidade na alta médica uma vez que um dos critérios de selecção dos doentes foi a neurolocalização de T3-L3, ou seja, a lesão medular foi cranial à intumescência lombar, permitindo o funcionamento dos GPC e do circuito intrínseco de neurónios motores medulares e a obtenção de LFF, estando de acordo com Handa et al. (1986).

Olby et al. (2003) e o presente estudo estão de acordo quanto à importância do factor prognóstico da SDP. Neste estudo, a recuperação da SDP foi de 28,6% contrastando com 58% do estudo de Olby et al. (2003), mas quanto ao grupo de animais com ausência de SDP, apenas 11% ficaram com capacidade de locomoção funcional num período médio de 9 meses, podendo necessitar de 18 meses, enquanto que no presente estudo a LFF foi de 32,1% num período compreendido entre 2 a 3 meses, demonstrando desta forma a eficácia do TNRFI. A funcionalidade no presente estudo foi semelhante à de Olby et al. (2003), sendo de 69% (58% com SDP e 11% com LFF).

Comparando o estudo com Galluci et al. (2017), obteve-se uma semelhança nos resultados em relação à funcionalidade, pois 59% da população desse estudo obteve um andamento involuntário não assistido, em relação a 60,7% de funcionalidade do presente estudo. Deverá ter-se em atenção que no grupo de 59% encontravam-se apenas animais sem SDP, enquanto no grupo de 60,7% do presente estudo, 28,6% dos animais tinha locomoção voluntária com SDP e 32,1% tinha LFF. Assim, pode-se afirmar que no presente estudo a funcionalidade por LFF foi mais reduzida. Contudo, todos os animais foram monitorizados em T0, T1, T2, T3, T4 com reavaliações após alta médica ao fim de 15 dias e 30 dias, onde se realizou a avaliação da SDP conforme a ENRF-TL-G0, de forma bastante pormenorizada, baseando-se em quatro regiões anatómicas diferentes, promovendo um sistema de pontuação mais rigoroso. A aplicação desta escala permitiu um rigor superior quanto à presença e ausência de SDP, assim como quanto à presença de locomoção fictícia. É importante ainda referir que no estudo

de Gallucci et al. (2017) foram excluídos todos os cães que apresentaram sinais de mielomalacia, o que pode ajudar a explicar os resultados mais elevados.

De acordo com Olby et al. (2003), nos cães que recuperam a SDP há uma associação entre o seu peso e idade e o tempo que estes demoram a recuperar a capacidade de andar, com animais com peso inferior a 7 kg e com idade entre 4 e 5 anos a recuperar num período temporal mais curto. Para Gallucci et al. (2017), estes factores também condicionam a obtenção de uma locomoção fictícia. Assim, cães com idade inferior a 5 anos e com peso inferior a 7,8 kg têm maior possibilidade de obter uma LFF. No presente estudo, existe uma diferença significativa em relação à presença de LFF em função do peso, pois quanto maior o peso menor o número de animais com LFF, sendo que todos os animais sem SDP que desenvolveram LFF tinham menos de 7 kg. Existe uma tendência para diferença significativa na presença de LFF em função da idade, pois 52,9% (9 em 17) de animais com menos de 7 anos desenvolveram LFF, enquanto que na categoria de animais com mais de 7 anos (n=3) nenhum obteve essa condição locomotora.

A avaliação dos doentes no presente estudo através da ENRF-TL-G0 permitiu constatar que doentes compatíveis com fenómeno de mielomalacia e choque espinhal na admissão têm pontuações mais baixas que os restantes, existindo uma diferença estatisticamente significativa na pontuação à entrada quanto à presença de choque espinhal, com apresentação clínica compatível com pontuação média  $0 \pm 0$ .

Já em relação à saída, observou-se uma diferença com relação estatística significativa entre a presença de sinais de fenómeno de mielomalacia na admissão e a pontuação da referida escala, pois doentes com sinais de mielomalacia apresentaram pontuações à saída inferiores aos restantes ( $\bar{x} = 12,33 \pm 2,07$ ), estando estes resultados relacionados com a presença de 39,3% (11 em 28) de locomoção fictícia não funcional.

Em relação à pontuação da escala ENRF-TL-G0 à entrada do HVA/CRAA quanto ao tempo até à entrada, observou-se que o grupo populacional compreendido pelos animais que entraram mais de 21 dias após a lesão ou cirurgia tiveram uma diferença significativa na pontuação, indicando que quanto maior o tempo até à entrada, mais elevada será a pontuação da referida escala à entrada, justificando-se isto pelo facto de que a escala avalia os reflexos espinhais periféricos e que os doentes são de neurolocalização T3-L3, sendo normal uma pontuação maior nesta categoria quando os doentes são admitidos mais tarde, uma vez que nestes doentes é compatível a presença de reflexo extensor cruzado, indicador de uma lesão medular crónica (Dewey, da Costa, & Thomas, 2016; Jaggy & Spiess, 2010).

Embora para Zidan et al. (2018) a aplicação de reabilitação intensiva pós-operatória seja uma indicação terapêutica, no seu estudo não se observaram evidências de melhoria em relação ao grupo de controlo, que foi submetido a protocolos de reabilitação menos intensivos. De

referir que o protocolo intensivo de reabilitação pós-cirúrgica usado por Zidan et al. (2018) não respeita as regras de treino locomotor, sendo este essencial para diminuir os níveis de enzima sintetizadora do GABA, permitindo assim uma diminuição da inibição da despolarização neural (Tillakaratne et al., 2002). O TL tem ainda um papel na regeneração neural por libertação do BDNF e da NT-3, importantes no crescimento e alongamento dos neurónios danificados (Lee et al., 2015; Young, 2015). Para Tansey et al. (2012), o treino locomotor é uma modalidade de reabilitação terapêutica que pertence à neurologia restaurativa.

No estudo de Zidan et al. (2018), a modalidade de reabilitação terapêutica FES não foi prescrita, sendo esta essencial na activação coordenada do sistema neuromuscular lesionado (Hamid & Hayek, 2008; Martin et al., 2012). Ambos TL e FES são primordiais para a reorganização de plasticidade neural, pois esta associação permite treinos locomotores com maior intensidade, sendo estes de extrema importância uma vez que existe uma relação directa entre a intensidade do TL e a velocidade da marcha, distância entre os membros durante o passo e a cadência da marcha, ou seja, um aperfeiçoamento da mesma (Field-Fote, 2001; Field-Fote & Tepavac, 2002; Postans et al., 2004; Nooijen et al., 2009; Martins, 2015a; Rossignol et al., 2015; Takao et al., 2015; Sandler et al., 2017).

O presente estudo permitiu ainda verificar que no grupo de doentes com abordagem de tratamento conservativo, 16,7%, ou seja, um em seis doentes recuperou a SDP e 50% (três em seis doentes) desenvolveram LFF, conferindo importância à aplicação do TNRFI. É importante lembrar que o TNRFI a que todos os doentes foram submetidos teve uma abordagem multidisciplinar, onde foi introduzido o manejo farmacológico com 4-aminopiridina, sendo esta um fármaco que potencia a propagação do potencial de acção que permite melhorias na função neurológica (Jensen & Shi, 2003), intensificação na transmissão sináptica, resultando num aumento da força de contração muscular (Hayes, 2004; Smith et al., 2000; Tseng et al., 2016) e é sugerido ainda que aumenta a excitabilidade dos circuitos intrínsecos de neurónios motores medulares e dos GPC em cães com lesão medular crónica (Lewis et al., 2018).

Foi ainda verificada a relação entre a duração do TNRFI e a SDP à saída, assim como entre a duração do TNRFI e a presença de LFF à saída, comprovando-se uma diferença significativa do ponto de vista estatístico, sendo que a recuperação da SDP foi de 75% (3 em 4) na categoria de duração do protocolo até 2 meses inclusive e de 27,8% (5 em 18) na categoria duração do protocolo entre 2 e 3 meses, não havendo doentes a recuperar a SDP na categoria duração do TNRFI superior a 3 meses. Em relação à presença de LFF à saída, esta foi obtida com a duração do TNRFI entre 2 a 3 meses, sabendo que na categoria duração do TNRFI superior a 3 meses nenhum doente desenvolveu LFF.

Para explicar estas duas últimas relações significativas do ponto de vista estatístico, introduz-se os conceitos de base para a execução do TNRFI, pois os seus mecanismos de acção são

explicados pela neurofisiologia do controlo neural da locomoção. O controlo da locomoção envolve mecanismos complexos que se traduzem na geração de um padrão motor rítmico alternado de flexão e extensão associado a reflexos mono e polissinápticos que possibilita o movimento entre as várias articulações e, desta forma, a obtenção de locomoção voluntária ou de locomoção fictícia, como confirmado experimentalmente por vários autores (Jankowska, Jukes, Lund, & Lundberg, 1967a; Jankowska et al., 1967b; Grillner & Zangger, 1975; Grillner, 1985; Whelan, 1996; Duysens & Van de Crommert, 1998; MacKay-Lyons, 2002; Dietz, 2003; Pearson, 2004).

O padrão locomotor de flexão e extensão é modulado pelos feixes motores descendentes e pelos estímulos aferentes ascendentes e proprioespinais, sendo estes estimulados pelo TNRFI. A reorganização neural que ocorre por controlo da excitação ou inibição das despolarizações dos feixes motores descendentes do tronco cerebral, em especial do feixe reticuloespinal pontino e vestibuloespinal, tem um papel primordial uma vez que são responsáveis pelo controlo da contracção muscular necessária para o suporte do peso corporal e para a estação. Deste modo, podemos distinguir os animais com LV e LFF em relação aos com LFNF (Vrbová, Slawinska, & Majczynski, 2012).

Relativamente à recuperação da SDP, como referido esta retornou nos doentes que fizeram um protocolo de NRF durante 2 meses ou entre 2 meses e 3 meses. Após lesão medular com perda da SDP, o prognóstico é reservado se esta não for recuperada em duas a quatro semanas. Contudo, neste estudo, os doentes que recuperaram a SDP fizeram-no até aos 2 ou 3 meses após o início do protocolo de NRF, o que está de acordo com Martins & Ferreira (2018) que referem a possibilidade de recuperação da SDP entre a 5ª e a 6ª semana após a lesão em doentes que são submetidos a protocolos de NRF. Em relação ao desenvolvimento de LF, têm sido descritos intervalos de tempo que variam entre os 2,5 meses (Gallucci et al., 2017), os 4 meses (Handa et al., 1986; Araújo et al., 2017) e 9 meses (Olby et al., 2003). Os resultados encontrados estão de acordo com o estudo de Gallucci et al. (2017) que refere uma mediana de 2,5 meses para a recuperação da LF. No presente estudo, todos os animais que desenvolveram LFF tiveram uma duração de TNRFI entre 2 e 3 meses.

Como referido, a monitorização dos animais foi efectuada de forma precisa, tendo estes sido reavaliados após alta médica, detectando-se desta forma que 32,1% (9 em 28) evoluíram de forma positiva ao fim de 15 a 30 dias, correspondendo a 7 animais com LFF e 2 com LFNF, sendo que nestes últimos a melhoria não foi suficiente para alterar a sua classificação. Esta evolução comprovou que o TNRFI permitiu uma memorização medular inerente ao número de repetições da mesma actividade física, permitindo uma manutenção da capacidade motora e até uma melhoria da mesma (Cha et al., 2007; Nooijen et al., 2009). A prescrição de exercícios para realizar em casa após a alta médica contribuiu para manter a activação dos



circuitos espinhais locomotores lombares e promover a recuperação locomotora (Frigon & Rossignol, 2006).

Quanto à capacidade urinária na alta médica, 82,2% (23 em 28) da amostra populacional obteve uma capacidade de micção funcional, em que 53,6% (15 em 28) dos doentes apresentaram micção automática e 28,6% (8 em 28) obtiveram micção voluntária, sendo que apenas 17,9% (5 em 28) continuou dependente da expressão vesical manual, correspondendo neste caso a 5 doentes com LFNF.

Neste estudo, verificou-se ainda que nos animais sem SDP (71,4%, n=20), 55% (11 em 20) são compatíveis com suspeita de passagem de despolarização supraespinhal neural e 20% (4 em 20) apresentaram movimento voluntário da cauda, estando de acordo com Olby et al. (2003) no que toca ao movimento da cauda, uma vez que estes autores referem a recuperação deste movimento 4 semanas após a lesão em animais sem SDP. Quanto à presença de suspeita de passagem de despolarização supraespinhal neural verificada ao longo do estudo, esta é justificável pela existência de conexões neurais residuais ao nível da lesão medular, como referido no estudo de Lewis et al. (2017). Mesmo em casos de LM grave, os feixes motores descendentes localizados ao nível do local da lesão não são completamente interrompidos, justificando assim uma condução motora e sensorial intacta em cães com paralisia crónica, pelo que mesmo que não ocorra recuperação da SDP poderá haver comunicação entre as estruturas supraespinhais e as que se encontram na zona caudal à lesão. Assim, pensa-se que existe uma reorganização neural nestes locais, sendo esta objecto de estimulação pelo TNRFI. Desta forma, dos 39,3% (n=11) de animais com LFNF alguns apresentaram suspeita de passagem de despolarização supraespinhal neural (6 em 11) e movimento voluntário da cauda (2 em 11), mas não obtiveram plasticidade neuromodelada suficiente para obterem LFF, como referido por Lewis, Laber e Olby (2018).

De referir que 28,6% (n=8) da amostra populacional obteve à saída locomoção voluntária, tendo sido avaliados segundo a EFM em 17,9% (n=5) com Grau V em que 3 em 5 tiveram alta médica em 2 meses (T3) e 2 em 5 no período de 2 a 3 meses (T4); 7,1% (n=2) obtiveram uma classificação de grau IV, tendo alta médica no período entre 2 a 3 meses (T4), e apenas 3,6% (n=1) se considerou em estado ambulatorio, mas com grau III, saindo no período temporal referido anteriormente. Estes dados podem ser consultados no diagrama representativo da fragmentação, progressão e seguimento da população do estudo (Figura 16), onde se verifica que a pontuação final segundo a ENRF-TL-G0 nestes doentes não é coerente, uma vez que há doentes com o mesmo grau de classificação neurológica segundo a EFM e pontuações diferentes segundo a ENRF-TL-G0, justificável pelo facto desta escala ter aplicabilidade em doentes de grau 0.

O presente estudo clínico apresentou uma limitação relativamente à dimensão da amostra populacional, o que pode ter influenciado os resultados obtidos. Foi um estudo retrospectivo

sem participação de intra e inter-observadores com apenas dois períodos temporais de seguimento dos doentes, não permitindo a sua avaliação a longo prazo e em que a monitorização da amostra populacional que recuperou a SDP não foi efectuada segundo uma escala adequada a esta classificação, como a escala de marcha em campo aberto (Olby et al., 2001).

## **VI. Conclusão**

Actualmente, abordagens multidisciplinares de neuroreabilitação baseadas na neurofisiologia pertencentes à neurologia restaurativa permitem o retorno à funcionalidade, evidenciando sucesso clínico.

O presente estudo retrospectivo é um exemplo deste tipo de abordagem, pois apresentou 60,7% de funcionalidade, com 28,6% dos doentes a recuperarem a SDP e destes 10,7% com alta médica no período temporal de 2 meses. No período temporal de 2 a 3 meses, 17,9% recuperaram a SDP e 32,1% obtiveram funcionalidade por LFF. Conclui-se então que o TNRFI é uma indicação terapêutica na recuperação dos doentes, proporcionando uma qualidade de vida inerente ao sucesso clínico.

No estudo, é evidente ainda que a recuperação da funcionalidade por LFF depende do peso e parece depender da idade do doente, pois todos os animais que apresentaram LFF tinham peso inferior a 7 kg e idade inferior a 7 anos.

Além do referido, através da aplicação da ENRF-TL-G0, este estudo permitiu aferir que classificações médias de cerca de 12 pontos são indicativas de LFNF justificáveis pela presença de sinais clínicos de mielomalacia focal.

Concluiu-se assim que o TNRFI deve ser aplicado em doentes de grau 0 segundo a EFM, independentemente do manejo terapêutico, pois situações limitativas que recorrem à eutanásia dos doentes podem ser evitadas, uma vez que a taxa de insucesso foi de 39,3% e mesmo neste grupo, embora os animais não apresentassem funcionalidade, demonstraram capacidade de padrão locomotor compatível com uma automaticidade inerente a viver em ambiente familiar com cuidados básicos, sobretudo relativos à micção.

## Bibliografia

- Araújo, B. M., Fernandes, T. H. T., Baraúna Junior, D., Bonelli, M. A., Amorim, M. M. A., & Tudury, E. A. (2017). Desenvolvimento de caminhar espinal em cães paraplégicos com fraturas e luxações vertebrais toracolombares. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37(8), 853–858.
- Bagley, R. S. (2005). *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology* (1ª). Ames: Blackwell.
- Baptiste, D. C., & Fehlings, M. G. (2008). Emerging drugs for spinal cord injury. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 13(1), 63–80.
- Barbeau, H., & Rossignol, S. (1987). Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Research*, 412(1), 84–95.
- Barbeau, H., & Rossignol, S. (1991). Initiation and modulation of the locomotor pattern in the adult chronic spinal cat by noradrenergic, serotonergic and dopaminergic drugs. *Brain Research*, 546(2), 250–260.
- Barriere, G., Leblond, H., Provencher, J., & Rossignol, S. (2008). Prominent role of the spinal central pattern generator in the recovery of locomotion after partial spinal cord injuries. *Journal of Neuroscience*, 28(15), 3976–3987.
- Battistuzzo, C. R., Callister, R. J., Callister, R., & Galea, M. P. (2012). A systematic review of exercise training to promote locomotor recovery in animal models of spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 29(8), 1600–1613.
- Beaumont, E., Guevara, E., Dubeau, S., Lesage, F., Nagai, M., & Popovic, M. (2014). Functional electrical stimulation post-spinal cord injury improves locomotion and increases afferent input into the central nervous system in rats. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 37(1), 93–100.
- Becker, M. I., & Parker, D. (2015). Changes in functional properties and 5-HT modulation above and below a spinal transection in lamprey. *Frontiers in Neural Circuits*, 8(148).
- Berkowitz, A., Yosten, G. L. C., & Ballard, R. M. (2006). Somato-dendritic morphology predicts physiology for neurons that contribute to several kinds of limb movements. *Journal of Neurophysiology*, 95(5), 2821–2831.
- Bertrand, S., & Cazalets, J. R. (2002). The respective contribution of lumbar segments to the generation of locomotion in the isolated spinal cord of newborn rat: Lumbar segmental interactions in newborn rat. *European Journal of Neuroscience*, 16(9), 1741–1750.
- Blauch, B. (1977). Spinal reflex walking in the dog. *Vet Med Small Anim Clin.*, 72(2), 169–173  
*cit in Gallucci et al. (2017).*
- Blight, A. R., Toombs, J. P., Bauer, M. S., & Widmer, W. R. (1991). The effects of 4-aminopyridine on neurological deficits in chronic cases of traumatic spinal cord injury in dogs: a phase i clinical trial. *Journal of Neurotrauma*, 8(2), 103–119.
- Bohannon, R. W., & Smith, M. B. (1987). Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy*, 67(2), 206–207.
- Bouyer, L. J. G., & Rossignol, S. (2003a). Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. i. intact cats. *Journal of Neurophysiology*, 90(6), 3625–3639.
- Bouyer, L. J. G., & Rossignol, S. (2003b). Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. ii. spinal cats. *Journal of Neurophysiology*, 90(6), 3640–3653.
- Brisson, B. A. (2010). Intervertebral Disc Disease in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(5), 829–858.

- Brocard, F., Shevtsova, N. A., Bouhadjane, M., Tazerart, S., Heinemann, U., Rybak, I. A., & Vinay, L. (2013). Activity-dependent changes in extracellular  $CA^{2+}$  and  $K^{+}$  reveal pacemakers in the spinal locomotor-related network. *Neuron*, 77(6), 1047–1054.
- Brocard, F., Tazerart, S., & Vinay, L. (2010). Do pacemakers drive the central pattern generator for locomotion in mammals? *The Neuroscientist*, 16(2), 139–155.
- Brocard, F., Verdier, D., Arsenault, I., Lund, J. P., & Kolta, A. (2006). Emergence of intrinsic bursting in trigeminal sensory neurons parallels the acquisition of mastication in weanling rats. *Journal of Neurophysiology*, 96(5), 2410–2424.
- Bucher, D., & Marder, E. (2013). SnapShot: neuromodulation. *Cell*, 155(2), 482-482.e1.
- Bussel, B., Roby-Brami, A., Yakovlev, A., & Bennis, N. (1989). Late flexion reflex in paraplegic patients. evidence for a spinal stepping generator. *Brain Research Bulletin*, 22, 53–56.
- Butterworth, S. J., & Denny, H. R. (1991). Follow-up study of 100 cases with thoracolumbar disc protrusions treated by lateral fenestration. *Journal of Small Animal Practice*, 32(9), 443–447.
- Cazalets, J. R., Bertrand, S., Sqalli-Houssaini, Y., & Clarac, F. (1998). Gabaergic control of spinal locomotor networks in the neonatal rat. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 860(1), 168–180.
- Cha, J., Heng, C., Reinkensmeyer, D. J., Roy, R. R., Edgerton, V. R., & de Leon, R. D. (2007). Locomotor ability in spinal rats is dependent on the amount of activity imposed on the hindlimbs during treadmill training. *Journal of Neurotrauma*, 24(6), 1000–1012.
- Coates, J. R. (2013). Paraparesis. Em P. Simon & N. J. Olby (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology* (4<sup>a</sup>, pp. 297–327). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Cooke, R. M., & Parker, D. (2009). Locomotor recovery after spinal cord lesions in the lamprey is associated with functional and ultrastructural changes below lesion sites. *Journal of Neurotrauma*, 26(4), 597–612.
- Courtine, G., Song, B., Roy, R. R., Zhong, H., Herrmann, J. E., Ao, Y., Qui, J., Edgerton, V. R. & Sofroniew, M. V. (2008). Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury. *Nature Medicine*, 14(1), 69–74.
- Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Rumsey, J. M., Hicks, R., Cameron, J., Chen, D., Chen, W. G., Cohen, L. G., deCharms, C., Duffy, C. J., Eden, G. F., Fetz, E. E., Filart, R., Freund, M., Grant, S. J., Haber, S., Kalivas, P. W., Kolb, B., Kramer, A. F., Lynch, M., Mayberg, H. S., McQuillen, P. S., Nitkin, R., Pascual-Leone, A., Reuter-Lorenz, P., Schiff, N., Sharma, A., Shekim, L., Stryker, M., Sullivan, E. V. & Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, 134(6), 1591–1609.
- Creasey, G. H., Ho, C. H., Triolo, R. J., Gater, D. R., DiMarco, A. F., Bogie, K. M., & Keith, M. W. (2004). Clinical applications of electrical stimulation after spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 27(4), 365–375.
- Cruickshank, S. (2013). Rehabilitation of Canine Forelimb Injuries. In *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings: Nova Zelândia, Março de 2013*.
- Darbon, P. (2016). Spinal cellular and network properties modulate pain perception. *BIO Web of Conferences*, 6(02001).
- Davis, G. J., & Brown, D. C. (2002). Prognostic indicators for time to ambulation after surgical decompression in nonambulatory dogs with acute thoracolumbar disk extrusions: 112 cases. *Veterinary Surgery*, 31(6), 513–518.

- De Risio, L., & Platt, S. R. (2010). Fibrocartilaginous embolic myelopathy in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40, 859–869.
- Delivet-Mongrain, H., Leblond, H., & Rossignol, S. (2008). Effects of localized intraspinal injections of a noradrenergic blocker on locomotion of high decerebrate cats. *Journal of Neurophysiology*, 100(2), 907–921.
- Dewey, C., & da Costa, R. (2016). Nursing care and rehabilitation therapy for patients with neurologic disease. Em *Practical Guide to Canine and Feline Neurology* (3<sup>a</sup>, pp. 559–584). Iowa: Wiley Blackwell.
- Dewey, C., da Costa, R., & Fletcher, D. (2016). Spinal trauma management. Em *Practical Guide to Canine and Feline Neurology* (3<sup>a</sup>, pp. 423–436). Iowa: Wiley Blackwell.
- Dewey, C., da Costa, R., & Thomas, W. B. (2016). Performing the neurological examination. Em *Practical Guide to Canine and Feline Neurology* (3rd ed.). Iowa: Wiley Blackwell.
- Dietz, V. (2003). Spinal cord pattern generators for locomotion. *Clinical Neurophysiology*, 114(8), 1379–1389.
- Dietz, V. (2012). Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: Positive and negative effects. *Experimental Neurology*, 235(1), 110–115.
- Dietz, V., & Harkema, S. J. (2004). Locomotor activity in spinal cord-injured persons. *Journal of Applied Physiology*, 96(5), 1954–1960.
- Ding, Y., Kastin, A., & Pan, W. (2005). Neural plasticity after spinal cord injury. *Current Pharmaceutical Design*, 11(11), 1441–1450.
- Doucet, B. M., Lam, A., & Griffin, L. (2012). Neuromuscular electrical stimulation for skeletal muscle function. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 85, 201–215.
- Drum, M. G. (2010). Physical rehabilitation of the canine neurologic patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(1), 181–193.
- Duysens, J., & Van de Crommert, H. W. (1998). Neural control of locomotion; Part 1: The central pattern generator from cats to humans. *Gait & Posture*, 7(2), 131–141.
- Edgerton, V. R., de Leon, R. D., Harkema, S. J., Hodgson, J. A., London, N., Reinkensmeyer, D. J., Talmadge, R. J., Tillakaratne, N. J., Timoszyk, W. & Tobin, A. (2001). Retraining the injured spinal cord. *The Journal of Physiology*, 533(1), 15–22.
- Edgerton, V. R., Tillakaratne, N. J. K., Bigbee, A. J., de Leon, R. D., & Roy, R. R. (2004). Plasticity of the spinal neural circuitry after injury. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 145–167.
- Fehlings, M. G., & Tator, C. H. (1992). The effect of direct current field polarity on recovery after acute experimental spinal cord injury. *Brain Research*, 579(1), 32–42.
- Ferreira, A. J. A., Correia, J. H. D., & Jaggy, A. (2002). Thoracolumbar disc disease in 71 paraplegic dogs: influence of rate of onset and duration of clinical signs on treatment results. *Journal of Small Animal Practice*, 43(4), 158–163.
- Field-Fote, E. C. (2001). Combined use of body weight support, functional electric stimulation, and treadmill training to improve walking ability in individuals with chronic incomplete spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(6), 818–824.
- Field-Fote, E. C. (2009). Does the Dose Do It? *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 33(4), 177–178.
- Field-Fote, E. C. (2015). Exciting recovery: augmenting practice with stimulation to optimize outcomes after spinal cord injury. Em *Progress in Brain Research* (Vol. 218, pp. 103–126). Elsevier.

- Field-Fote, E. C., & Roach, K. E. (2011). Influence of a locomotor training approach on walking speed and distance in people with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. *Physical Therapy*, 91(1), 48–60.
- Field-Fote, E. C., & Tepavac, D. (2002). Improved intralimb coordination in people with incomplete spinal cord injury following training with body weight support and electrical stimulation. *Physical Therapy*, 82(7), 707–715.
- Field-Fote, E. C., Yang, J. F., Basso, D. M., & Gorassini, M. A. (2017). Supraspinal control predicts locomotor function and forecasts responsiveness to training after spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 34(9), 1813–1825.
- Forssberg, H. (1979). Stumbling corrective reaction: a phase-dependent compensatory reaction during locomotion. *Journal of Neurophysiology*, 42(4), 936–953.
- Forssberg, H., Grillner, S., & Halbertsma, J. (1980). The locomotion of the low spinal cat I. Coordination within a hindlimb. *Acta Physiologica Scandinavica*, 108(3), 269–281.
- Fouad, K., & Pearson, K. G. (2004). Restoring walking after spinal cord injury. *Progress in Neurobiology*, 73(2), 107–126.
- Frankel, H. L., Hancock, D. O., Hyslop, G., Melzak, J., Michaelis, L. S., Ungar, G. H., Vernon, J. D. S. & Walsh, J. J. (1969). The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia: Part I. *Spinal Cord*, 7(3), 179–192.
- Frigon, A., & Rossignol, S. (2006). Functional plasticity following spinal cord lesions. In *Progress in Brain Research* (Vol. 157, pp. 231–398). Elsevier.
- Frigon, A., & Rossignol, S. (2009). Partial denervation of ankle extensors prior to spinalization in cats impacts the expression of locomotion and the phasic modulation of reflexes. *Neuroscience*, 158(4), 1675–1690.
- Frigon, A., Sirois, J., & Gossard, J. P. (2010). Effects of ankle and hip muscle afferent inputs on rhythm generation during fictive locomotion. *Journal of Neurophysiology*, 103(3), 1591–1605.
- Frotzler, A., Coupaud, S., Perret, C., Kakebeeke, T. H., Hunt, K. J., & Eser, P. (2009). Effect of detraining on bone and muscle tissue in subjects with chronic spinal cord injury after a period of electrically-stimulated cycling: A small cohort study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 41(4), 282–285.
- Gallucci, A., Dragone, L., Menchetti, M., Gagliardo, T., Pietra, M., Cardinali, M., & Gandini, G. (2017). Acquisition of involuntary spinal locomotion (spinal walking) in dogs with irreversible thoracolumbar spinal cord lesion: 81 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2), 492–497.
- Gant, K. L., Nagle, K. G., Cowan, R. E., Field-Fote, E. C., Nash, M. S., Kressler, J., Thomas, C. K., Castellanos, M., Widerström-Noga, E. & Anderson, K. D. (2018). Body system effects of a multi-modal training program targeting chronic, motor complete thoracic spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 35(3), 411–423.
- Gervasio, S., Macleod, C., Esteban-Herreros, E., Meng, L., & Tejada, M. (2014). Motor control and emerging therapies for improving mobility in patients with spasticity. In J. Pons & D. Torricelli (Eds.), *Emerging Therapies in Neurorehabilitation* (Vol. 4, pp. 147–169). Berlin: Springer.
- Ghosh, A., Sydekum, E., Haiss, F., Peduzzi, S., Zorner, B., Schneider, R., Baltes, C., Rudin, M., Weber, B & Schwab, M. E. (2009). Functional and anatomical reorganization of the sensory-motor cortex after incomplete spinal cord injury in adult rats. *Journal of Neuroscience*, 29(39), 12210–12219.

- Giroux, N., Chau, C., Barbeau, H., Reader, T. A., & Rossignol, S. (2003). Effects of intrathecal glutamatergic drugs on locomotion. II. NMDA and AP-5 in intact and late spinal cats. *Journal of Neurophysiology*, 90(2), 1027–1045.
- Goodman, A. D., Brown, T. R., Krupp, L. B., Schapiro, R. T., Schwid, S. R., Cohen, R., Marinucci, L. N. & Blight, A. R. (2009). Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*, 373(9665), 732–738.
- Gossard, J. P. (1996). Control of transmission in muscle group IA afferents during fictive locomotion in the cat. *Journal of Neurophysiology*, 76(6), 4104–4112.
- Gossard, J. P., Delivet-Mongrain, H., Martinez, M., Kundu, A., Escalona, M., & Rossignol, S. (2015). plastic changes in lumbar locomotor networks after a partial spinal cord injury in cats. *Journal of Neuroscience*, 35(25), 9446–9455.
- Grasso, R. (2004). Distributed plasticity of locomotor pattern generators in spinal cord injured patients. *Brain*, 127(5), 1019–1034.
- Grau, J. W. (2014). Learning from the spinal cord: How the study of spinal cord plasticity informs our view of learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 108, 155–171.
- Grau, J. W., Barstow, D. G., & Joynes, R. L. (1998). Instrumental Learning Within the Spinal Cord: I. Behavioral Properties. *Behavioral Neuroscience*, 112(6), 1366–1386.
- Griffin, L., Decker, M. J., Hwang, J. Y., Wang, B., Kitchen, K., Ding, Z., & Ivy, J. L. (2009). Functional electrical stimulation cycling improves body composition, metabolic and neural factors in persons with spinal cord injury. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 19(4), 614–622.
- Grillner, S. (1985). Neurobiological bases of rhythmic motor acts in vertebrates. *Science*, 228(4696), 143–149.
- Grillner, S. (2003). The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(7), 573–586.
- Grillner, S. (2006). Biological Pattern Generation: The Cellular and computational logic of networks in motion. *Neuron*, 52(5), 751–766.
- Grillner, S., & Zangger, P. (1975). How detailed is the central pattern generation for locomotion? *Brain Research*, 88(2), 367–371.
- Grillner, S., & Zangger, P. (1979). On the central generation of locomotion in low spinal cat. *Experimental Brain Research*, 34(2), 241–261.
- Grossbard, B. P., Loughin, C. A., Marino, D. J., Marino, L. J., Sackman, J., Umbaugh, S. E., Solt, P. S., Afruz, J., Leandro, P., Lesser, M. L. & Akerman, M. (2014). medical infrared imaging (thermography) of type I thoracolumbar disk disease in chondrodystrophic dogs: thermography of thoracolumbar disk disease. *Veterinary Surgery*, 43(7), 869–876.
- Guertin, P. (2014). Preclinical evidence supporting the clinical development of central pattern generator-modulating therapies for chronic spinal cord-injured patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(272).
- Guertin, P., Angel, M. J., Perreault, M. C., & McCreia, D. A. (1995). Ankle extensor group I afferents excite extensors throughout the hindlimb during fictive locomotion in the cat. *The Journal of Physiology*, 487(1), 197–209.
- Guest, J. D., Hiester, E. D., & Bunge, R. P. (2005). Demyelination and Schwann cell responses adjacent to injury epicenter cavities following chronic human spinal cord injury. *Experimental Neurology*, 192(2), 384–393.



- Hahm, S. C., Yoon, Y. W., & Kim, J. (2015). High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation alleviates spasticity after spinal contusion by inhibiting activated microglia in rats. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(4), 370–381.
- Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2010). Somatic sensations: II. pain, headache, and thermal sensations. In *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (12<sup>th</sup>). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Hamid, S., & Hayek, R. (2008). Role of electrical stimulation for rehabilitation and regeneration after spinal cord injury: an overview. *European Spine Journal*, 17(9), 1256–1269.
- Handa, Y., Naito, A., Watanabe, S., Komatsu, S., & Shimizu, Y. (1986). Functional recovery of locomotive behavior in the adult spinal dog. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 148(4), 373–384.
- Harkema, S. J., Gerasimenko, Y., Hodes, J., Burdick, J., Angeli, C., Chen, Y., Ferreira, C., Willhite, A., Rejc, E., Grossman, R. G. & Edgerton, V. R. (2011). Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *The Lancet*, 377(9781), 1938–1947.
- Harkema, S. J., Schmidt-Read, M., Behrman, A. L., Bratta, A., Sisto, S. A., & Edgerton, V. R. (2012a). Establishing the NeuroRecovery Network: Multisite Rehabilitation Centers That Provide Activity-Based Therapies and Assessments for Neurologic Disorders. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(9), 1498–1507.
- Harkema, S. J., Schmidt-Read, M., Lorenz, D. J., Edgerton, V. R., & Behrman, A. L. (2012b). Balance and ambulation improvements in individuals with chronic incomplete spinal cord injury using locomotor training–based rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(9), 1508–1517.
- Harvey, P. J., Li, X., Li, Y., & Bennett, D. J. (2006). 5-HT Receptor activation facilitates a persistent sodium current and repetitive firing in spinal motoneurons of rats with and without chronic spinal cord injury. *Journal of Neurophysiology*, 96(3), 1158–1170.
- Hayes, K. C. (2004). The use of 4-aminopyridine (fampridine) in demyelinating disorders. *CNS Drug Reviews*, 10(4), 295–316.
- Hayes, K. C. (2007). Fampridine-SR for multiple sclerosis and spinal cord injury. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7(5), 453–461.
- Hayes, K. C., Potter, P. J., Wolfe, D. L., Hsieh, J. T. C., Delaney, G. A., & Blight, A. R. (1994). 4-Aminopyridine-sensitive neurologic deficits in patients with spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 11(4), 433–446.
- Heckman, C. J., Lee, R. H., & Brownstone, R. M. (2003). Hyperexcitable dendrites in motoneurons and their neuromodulatory control during motor behavior. *Trends in Neurosciences*, 26(12), 688–695.
- Hu, H. Z., Jeffery, N. D., & Granger, N. (2018). Somatosensory and motor evoked potentials in dogs with chronic severe thoracolumbar spinal cord injury. *The Veterinary Journal*, 237, 49–54.
- Hultborn, H. (2003). Changes in neuronal properties and spinal reflexes during development of spasticity following spinal cord lesions and stroke: studies in animal models and patients. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 35, 46–55.
- Hultborn, H., & Nielsen, J. B. (2007). Spinal control of locomotion: from cat to man. *Acta Physiologica*, 189(2), 111–121.
- Ito, D., Matsunaga, S., Jeffery, N. D., Sasaki, N., Nishimura, R., Mochizuki, M., Kasahara, M., Fujiwara, R. & Ogawa, H. (2005). Prognostic value of magnetic resonance imaging in

- dogs with paraplegia caused by thoracolumbar intervertebral disk extrusion: 77 cases (2000-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(9), 1454–1460.
- Jaggy, A. (2010). Rehabilitation. Em *Small Animal Neurology: An illustrated Text* (2<sup>a</sup>, pp. 171–182). Hannover: Schlütersche.
- Jaggy, A., & Spiess, B. (2010). Neurological examination of small animals. Em *Small Animal Neurology: An Illustrated Text* (2<sup>a</sup>, pp. 1–37). Hannover: Schlütersche.
- Jankowska, E., Jukes, M. G. M., Lund, S., & Lundberg, A. (1967a). The Effect of DOPA on the Spinal Cord 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurons of flexors and extensors. *Acta Physiologica Scandinavica*, 70(3–4), 369–388.
- Jankowska, E., Jukes, M. G. M., Lund, S., & Lundberg, A. (1967b). The Effect of DOPA on the Spinal Cord 6. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from the flexor reflex afferents. *Acta Physiologica Scandinavica*, 70(3–4), 389–402.
- Jeffery, N. D., Barker, A. K., Hu, H. Z., Alcott, C. J., Kraus, K. H., Scanlin, E. M., Granger, N. & Levine, J. M. (2016). Factors associated with recovery from paraplegia in dogs with loss of pain perception in the pelvic limbs following intervertebral disk herniation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 248(4), 386–394.
- Jensen, J. M., & Shi, R. (2003). Effects of 4-aminopyridine on stretched mammalian spinal cord: the role of potassium channels in axonal conduction. *Journal of Neurophysiology*, 90(4), 2334–2340.
- Jiang, W., & Drew, T. (1996). Effects of bilateral lesions of the dorsolateral funiculi and dorsal columns at the level of the low thoracic spinal cord on the control of locomotion in the adult cat. I. Treadmill walking. *Journal of Neurophysiology*, 76(2), 849–866.
- Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T., Siegelbaum, S., & Hudspeth, A. J. (2013). Locomotion. Em *Principles of Neural Science* (5<sup>a</sup>). McGraw-Hill Companies.
- Kanno, H., Pearce, D. D., Ozawa, H., Itoi, E., & Bunge, M. B. (2015). Schwann cell transplantation for spinal cord injury repair: its significant therapeutic potential and prospectus. *Reviews in the Neurosciences*, 26(2), 121–128.
- Katz, P. S. (1995). Intrinsic and extrinsic neuromodulation of motor circuits. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(6), 799–808.
- Katz, P. S. (1999). *Beyond Neutotransmission: Neuromodulation and its Importance for Information Processing* (1<sup>a</sup>). New York: Oxford University Press.
- Keefe, K., Sheikh, I., & Smith, G. (2017). Targeting Neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 1–17.
- Kerwin, S. C., Levine, J. M., & Hicks, D. G. (2012). Thoracolumbar spine. Em K. M. Tobias & S. A. Johnston (Eds.), *Veterinary Surgery Small Animal* (1<sup>a</sup>, Vol. 1, pp. 449–475). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Khan, F., Amatya, B., Galea, M. P., Gonzenbach, R. & Kesselring, J. (2017). Neurorehabilitation: applied neuroplasticity. *Journal of Neurology*, 264(3), 603–615.
- Khankan, R. R., Griffis, K. G., Haggerty-Skeans, J. R., Zhong, H., Roy, R. R., Edgerton, V. R., & Phelps, P. E. (2016). Olfactory ensheathing cell transplantation after a complete spinal cord transection mediates neuroprotective and immunomodulatory mechanisms to facilitate regeneration. *The Journal of Neuroscience*, 36(23), 6269–6286.

- Khoshnevisan, A., Mardani, A., & Kamali, S. (2010). An overview of pharmacological approaches for management and repair of spinal cord injuries. *Iranian Journal of Psychiatry*, 5, 119–127.
- Kiehn, O. (2006). Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annual Review of Neuroscience*, 29(1), 279–306.
- Kleim, J. A., & Jones, T. A. (2008). Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 51(1), S225–S239.
- Klein, B. (2013). The central control of movement. Em *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (5<sup>a</sup>, pp. 94–95). Missouri: Elsevier Saunders.
- Knikou, M. (2013). Functional reorganization of soleus H-reflex modulation during stepping after robotic-assisted step training in people with complete and incomplete spinal cord injury. *Experimental Brain Research*, 228(3), 279–296.
- Kranenburg, H. C., Grinwis, G. C. M., Bergknut, N., Gahrman, N., Voorhout, G., Hazewinkel, H. A. W., & Meij, B. P. (2013). Intervertebral disc disease in dogs – Part 2: Comparison of clinical, magnetic resonance imaging, and histological findings in 74 surgically treated dogs. *The Veterinary Journal*, 195(2), 164–171.
- Kwon, B., Borisoff, J., & Tetzlaff, W. (2002). Molecular targets for therapeutic intervention after spinal cord injury. *Molecular Intervention*, 2(4), 244–258.
- Langerhuus, L., & Miles, J. (2017). Proportion recovery and times to ambulation for non-ambulatory dogs with thoracolumbar disc extrusions treated with hemilaminectomy or conservative treatment: A systematic review and meta-analysis of case-series studies. *The Veterinary Journal*, 220, 7–16.
- Langlet, C., Leblond, H., & Rossignol, S. (2005). Mid-lumbar segments are needed for the expression of locomotion in chronic spinal cats. *Journal of Neurophysiology*, 93(5), 2474–2488.
- Lee, K. H., Turtle, J. D., Huang, Y. J., Strain, M. M., Baumbauer, K. M., & Grau, J. W. (2015). Learning about time within the spinal cord: evidence that spinal neurons can abstract and store an index of regularity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(274), 1–12.
- Levine, D., & Bockstahler, B. (2014). Electrical Stimulation. Em *Canine Rehabilitation and Physical Therapy* (2<sup>a</sup>, pp. 342–358). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Levine, D., Millis, D. L., & Marcellin-Little, D. J. (2005). Introduction to veterinary physical rehabilitation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(6), 1247–1254.
- Lewis, M. J., Howard, J. F., & Olby, N. J. (2017). The relationship between trans-lesional conduction, motor neuron pool excitability, and motor function in dogs with incomplete recovery from severe spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 34(21), 2994–3002.
- Lewis, M. J., Laber, E. B., & Olby, N. J. (2018). Predictors of response to 4-aminopyridine in chronic canine spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*.
- Li, X., Murray, K., Harvey, P. J., Ballou, E. W., & Bennett, D. J. (2007). Serotonin facilitates a persistent calcium current in motoneurons of rats with and without chronic spinal cord injury. *Journal of Neurophysiology*, 97(2), 1236–1246.
- Lim, J. H., Muguet-Chanoit, A. C., Smith, D. T., Laber, E., & Olby, N. J. (2014). Potassium channel antagonists 4-aminopyridine and the t-butyl carbamate derivative of 4-aminopyridine improve hind limb function in chronically non-ambulatory dogs; a blinded, placebo-controlled trial. *PLoS ONE*, 9(12), 19.

- Liu, S., Sandner, B., Schackel, T., Nicholson, L., Chtarto, A., Tenenbaum, L., Puttagunta, R., Müller, R., Weidner, N. & Blesch, A. (2017). Regulated viral BDNF delivery in combination with Schwann cells promotes axonal regeneration through capillary alginate hydrogels after spinal cord injury. *Acta Biomaterialia*, 60, 167–180.
- Liu, Y. (2002). Grafts of BDNF-producing fibroblasts rescue axotomized rubrospinal neurons and prevent their atrophy. *Experimental Neurology*, 178(2), 150–164.
- Lorenz, M. D., Coates, J. R., & Kent, M. (2011). Pelvic limb paresis, paralysis, or ataxia. Em *Handbook of veterinary neurology* (5<sup>a</sup>, pp. 109–161). Missouri: Elsevier Saunders.
- Lu, P. (2004). Combinatorial therapy with neurotrophins and cAMP promotes axonal regeneration beyond sites of spinal cord injury. *Journal of Neuroscience*, 24(28), 6402–6409.
- Macias, C., Mckee, W. M., May, C., & Innes, J. F. (2002). Thoracolumbar disc disease in large dogs: a study of 99 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 43(10), 439–446.
- MacKay-Lyons, M. (2002). Central pattern generation of locomotion: a review of the evidence. *Physical Therapy*, 82(1), 69–83.
- Magnuson, D. S. K., Lovett, R., Coffee, C., Gray, R., Han, Y., Zhang, Y. P., & Burke, D. A. (2005). Functional consequences of lumbar spinal cord contusion injuries in the adult rat. *Journal of Neurotrauma*, 22(5), 529–543.
- Manella, K. J., Roach, K. E., & Field-Fote, E. C. (2013). Operant conditioning to increase ankle control or decrease reflex excitability improves reflex modulation and walking function in chronic spinal cord injury. *Journal of Neurophysiology*, 109(11), 2666–2679.
- Marcoux, J., & Rossignol, S. (2000). Initiating or blocking locomotion in spinal cats by applying noradrenergic drugs to restricted lumbar spinal segments. *The Journal of Neuroscience*, 20(22), 8577–8585.
- Marder, E., & Calabrese, R. L. (1996). Principles of rhythmic motor pattern generation. *Physiological Reviews*, 76(3), 687–717.
- Markin, S. N., Klishko, A. N., Shevtsova, N. A., Lemay, M. A., Prilutsky, B. I., & Rybak, I. A. (2010). Afferent control of locomotor CPG: insights from a simple neuromechanical model. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1198(1), 21–34.
- Martin, R., Sadowsky, C., Obst, K., Meyer, B., & McDonald, J. (2012). Functional electrical stimulation in spinal cord injury: from theory to practice. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*, 18(1), 28–33.
- Martinez, M., Delivet-Mongrain, H., Leblond, H., & Rossignol, S. (2011). Recovery of hindlimb locomotion after incomplete spinal cord injury in the cat involves spontaneous compensatory changes within the spinal locomotor circuitry. *Journal of Neurophysiology*, 106(4), 1969–1984.
- Martinez, M., Delivet-Mongrain, H., Leblond, H., & Rossignol, S. (2012). Effect of locomotor training in completely spinalized cats previously submitted to a spinal hemisection. *Journal of Neuroscience*, 32(32), 10961–10970.
- Martinez, M., & Rossignol, S. (2013). A dual spinal cord lesion paradigm to study spinal locomotor plasticity in the cat: Intraspinal plasticity after incomplete SCI. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1279(1), 127–134.
- Martins, Â. P. N. R. (2015a). Functional Neurorehabilitation - The Locomotor Quadrupedal Animal Training Adapted to the Bipedal Human. *International Archives of Medicine*, 8(179).
- Martins, Â. P. N. R. (2015b). The importance of the quadruped animal model in functional neurorehabilitation for human biped. *International Archives of Medicine*, 8(178).

- Martins, Â. P. N. R., Cardoso, A., Cruz, R., Gouveia, D., Pina, R., Moisés, M., Ferreira, A. J. A. & Olby, N. J. (2018). Functional neurorehabilitation scale for dogs with thoracolumbar spinal cord injury without deep pain sensation. Apresentado na 31st Annual Symposium of the ESVN-ECVN.
- Martins, Â. P. N. R., & Ferreira, A. J. A. (2018). Neuroreabilitação funcional em lesões medulares. Em R. S. Lopes & R. Diniz (Eds.), *Fisiatria em pequenos animais* (1ª, pp. 287–298). São Paulo: Editora Inteligente.
- Mastos, M., Miller, K., Eliasson, A. C., & Imms, C. (2007). Goal-directed training: linking theories of treatment to clinical practice for improved functional activities in daily life. *Clinical Rehabilitation*, 21(1), 47–55.
- Matsuo, H., Uchida, K., Nakajima, H., Guerrero, A. R., Watanabe, S., Takeura, N., Sugita, D., Shimada, S., Nakatsuka, T. & Baba, H. (2014). Early transcutaneous electrical nerve stimulation reduces hyperalgesia and decreases activation of spinal glial cells in mice with neuropathic pain: *Pain*, 155(9), 1888–1901.
- McBride, J. M., Smith, D. T., Byrn, S. R., Borgens, R. B., & Shi, R. (2006). Dose responses of three 4-aminopyridine derivatives on axonal conduction in spinal cord trauma. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(2–3), 237–242.
- McBride, J. M., Smith, D. T., Byrn, S. R., Borgens, R. B., & Shi, R. (2007). 4-Aminopyridine derivatives enhance impulse conduction in guinea-pig spinal cord following traumatic injury. *Neuroscience*, 148(1), 44–52.
- McCaig, C. D., Sangster, L., & Stewart, R. (2000). Neurotrophins enhance electric field-directed growth cone guidance and directed nerve branching. *Developmental Dynamics*, 217(3), 299–308.
- McCrea, D. A., & Rybak, I. A. (2008). Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Research Reviews*, 57(1), 134–146.
- Millis, D. L., & Ciuperca, I. A. (2015). Evidence for canine rehabilitation and physical therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45(1), 1–27.
- Millis, D. L., & Levine, D. (2014a). *Canine Rehabilitation and Physical Therapy* (2ª). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Millis, D. L., & Levine, D. (2014b). Introduction to Physical Rehabilitation. Em *Canine Rehabilitation and Physical Therapy* (2ª, pp. 1–30). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Millis, D. L., & Mankin, J. (2014). Orthopedic and Neurologic Evaluation. Em *Canine Rehabilitation and Physical Therapy* (2ª, pp. 180–200). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Muguet-Chanoit, A. C., Olby, N. J., Lim, J., Gallagher, R., Niman, Z., Dillard, S., Campbell, J., Early, P., Mariani, C. L., Muñana, K. R., Freeman, C., Platt, S. R., Kent, M., Giovanella, C. & Longshore, R. C. (2011). The cutaneous trunci muscle reflex: a predictor of recovery in dogs with acute thoracolumbar myelopathies caused by intervertebral disc extrusions: prognosis and the cutaneous trunci reflex in canine disc disease. *Veterinary Surgery*, 41, 200–206.
- Nadim, F., & Bucher, D. (2014). Neuromodulation of neurons and synapses. *Current Opinion in Neurobiology*, 29, 48–56.
- Nakada, K. K., Hodgson, J. A., de Leon, R. D., Roy, R. R., & Edgerton, V. R. (1994). Prolonged modification of the mechanisms of the step cycle by single and repetitive mechanical stimuli in chronic spinal cats. Em *Society for Neuroscience Annual Meeting Abstract* (Vol. 20, p. 1755).
- Nas, K. (2015). Rehabilitation of spinal cord injuries. *World Journal of Orthopedics*, 6(1), 8–16.

- Nooijen, C. F. J., ter Hoeve, N., & Field-Fote, E. C. (2009). Gait quality is improved by locomotor training in individuals with SCI regardless of training approach. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 6(36).
- Norenberg, M. D., Smith, J., & Marcillo, A. (2004). The pathology of human spinal cord injury: defining the problems. *Journal of Neurotrauma*, 21(4), 429–440.
- Nudo, R. J. (2006). Plasticity. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 420–427.
- Nudo, R. J., Plautz, E. J., & Frost, S. B. (2001). Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle & Nerve*, 24(8), 1000–1019.
- Olby, N. J., De Risio, L., Munana, K. R., Wosar, M. A., Skeen, T. M., Sharp, N. J. H., & Keene, B. W. (2001). Development of a functional scoring system in dogs with acute spinal cord injuries. *American Journal of Veterinary Research*, 62(10), 1624–1628.
- Olby, N. J., Harris, T., Burr, J., Muñana, K., Sharp, N., & Keene, B. (2004). Recovery of pelvic limb function in dogs following acute intervertebral disc herniations. *Journal of Neurotrauma*, 21(1), 49–59.
- Olby, N. J., & Jeffery, N. D. (2012). Pathogenesis and physiology of central nervous system disease and injury. Em K. M. Tobias & S. A. Johnston (Eds.), *Veterinary Surgery Small Animal* (1<sup>a</sup>, Vol. 1, pp. 374–387). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Olby, N. J., Levine, J., Harris, T., Muñana, K., Skeen, T., & Sharp, N. (2003). Long-term functional outcome of dogs with severe injuries of the thoracolumbar spinal cord: 87 cases (1996–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(6), 762–769.
- Onifer, S. M., Smith, G. M., & Fouad, K. (2011). Plasticity after spinal cord injury: relevance to recovery and approaches to facilitate it. *Neurotherapeutics*, 8(2), 283–293.
- Patel, N., & Poo, M. M. (1982). Orientation of neurite growth by extracellular electric fields. *The Journal of Neuroscience*, 2(4), 483–496.
- Pearson, K. G. (2004). Generating the walking gait: role of sensory feedback. Em *Progress in Brain Research* (Vol. 143, pp. 123–129). Elsevier.
- Pearson, K. G. (2008). Role of sensory feedback in the control of stance duration in walking cats. *Brain Research Reviews*, 57(1), 222–227.
- Pearson, K. G., & Rossignol, S. (1991). Fictive motor patterns in chronic spinal cats. *Journal of Neurophysiology*, 66(6), 1874–1887.
- Plemel, J. R., Keough, M. B., Duncan, G. J., Sparling, J. S., Yong, V. W., Stys, P. K., & Tetzlaff, W. (2014). Remyelination after spinal cord injury: Is it a target for repair? *Progress in Neurobiology*, 117, 54–72.
- Postans, N. J., Hasler, J. P., Granat, M. H., & Maxwell, D. J. (2004). Functional electric stimulation to augment partial weight-bearing supported treadmill training for patients with acute incomplete spinal cord injury: a pilot study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(4), 604–610.
- Prada, I. (2014). Vias sensitivas (aférentes). Em *Neuroanatomia funcional em medicina veterinária com correlações clínicas* (1<sup>a</sup>). São Paulo: Jaboticabal: Terra Molhada.
- Prochazka, A., Gillard, D., & Bennett, D. J. (1997). Positive force feedback control of muscles. *Journal of Neurophysiology*, 77(6), 3226–3236.
- Prydie, D., & Hewitt, I. (2015a). Clinical examination. Em *Practical Physiotherapy for Small Animal Practice* (1<sup>a</sup>, pp. 47–67). West Sussex, UK: Wiley Blackwell.

- Prydie, D., & Hewitt, I. (2015b). Modalities. Em *Practical Physiotherapy for Small Animal Practice* (1<sup>a</sup>, pp. 69–90). West Sussex, UK: Wiley Blackwell.
- Raineteau, O. (2008). Plastic responses to spinal cord injury. *Behavioural Brain Research*, 192(1), 114–123.
- Raineteau, O., & Schwab, M. E. (2001). Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4), 263–273.
- Robinson, S. R. (2015). Spinal mediation of motor learning and memory in the rat fetus: Spinal Motor Learning in the Rat Fetus. *Developmental Psychobiology*, 57(4), 421–434.
- Rossignol, S. (2006). Plasticity of connections underlying locomotor recovery after central and/or peripheral lesions in the adult mammals. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1473), 1647–1671.
- Rossignol, S., Chau, C., Brustein, E., Giroux, N., Bouyer, L. J. G., Barbeau, H., & Reader, T. A. (1998). Pharmacological activation and modulation of the central pattern generator for locomotion in the cat. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 860(1), 346–359.
- Rossignol, S., Dubuc, R., & Gossard, J. P. (2006). Dynamic Sensorimotor Interactions in Locomotion. *Physiological Reviews*, 86(1), 89–154.
- Rossignol, S., & Frigon, A. (2011). Recovery of locomotion after spinal cord injury: some facts and mechanisms. *Annual Review of Neuroscience*, 34(1), 413–440.
- Rossignol, S., Martinez, M., Escalona, M., Kundu, A., Delivet-Mongrain, H., Alluin, O., & Gossard, J. P. (2015). The “beneficial” effects of locomotor training after various types of spinal lesions in cats and rats. Em *Progress in Brain Research* (Vol. 218, pp. 173–198). Elsevier.
- Rousse, C. A., Olby, N. J., Williams, K., Harris, T. L., Griffith, E. H., Mariani, C. L., Muñana, K. R. & Early, P. J. (2016). Recovery of stepping and coordination in dogs following acute thoracolumbar intervertebral disc herniations. *The Veterinary Journal*, 213, 59–63.
- Roy, R. R., Harkema, S. J., & Edgerton, V. R. (2012). Basic concepts of activity-based interventions for improved recovery of motor function after spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(9), 1487–1497.
- Ruddle, T. L., Allen, D. A., Schertel, E. R., Barnhart, M. D., Wilson, E. R., Lineberger, J. A., Klocke, N. W. & Lehenbauer, T. W. (2006). Outcome and prognostic factors in nonambulatory Hansen Type I intervertebral disc extrusions: 308 cases. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 19(01), 29–34.
- Sadowsky, C. (2001). Electrical Stimulation in Spinal Cord injury. *NeuroRehabilitation*, 16, 165–169.
- Sandler, E. B., Roach, K. E., & Field-Fote, E. C. (2017). Dose-response outcomes associated with different forms of locomotor training in persons with chronic motor-incomplete spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 34(10), 1903–1908.
- Savin, Z., Lejbkiewicz, I., Glass-Marmor, L., Lavi, I., Rosenblum, S., & Miller, A. (2016). Effect of Fampridine-PR (prolonged released 4-aminopyridine) on the manual functions of patients with Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 360, 102–109.
- Schmidt, B. J., Hochman, S., & MacLean, J. N. (1998). NMDA receptor-mediated oscillatory properties: potential role in rhythm generation in the mammalian spinal cord. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 860(1), 189–202.
- Schmidt, B. J., & Jordan, L. M. (2000). The role of serotonin in reflex modulation and locomotor rhythm production in the mammalian spinal cord. *Brain Research Bulletin*, 53(5), 689–710.

- Schwab, M. E., Kapfhammer, J. P., & Bandtlow, C. E. (1993). Inhibitors of Neurite Growth. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 565–595.
- Scott, A. L. M., Ramer, L. M., Soril, L. J. J., Kwiecien, J. M., & Ramer, M. S. (2006). Targeting myelin to optimize plasticity of spared spinal axons. *Molecular Neurobiology*, 33(2), 91–112.
- Scott, H., & McKee, W. (1999). Laminectomy for 34 dogs with thoracolumbar intervertebral disc disease and loss of deep pain perception. *Journal of Small Animal Practice*, 40(9), 417–422.
- Shah, P. K., Garcia-Alias, G., Choe, J., Gad, P., Gerasimenko, Y., Tillakaratne, N., Zhong, H., Roy, R. R. & Edgerton, V. R. (2013). Use of quadrupedal step training to re-engage spinal interneuronal networks and improve locomotor function after spinal cord injury. *Brain*, 136(11), 3362–3377.
- Shaw, T. A., De Risio, L., Laws, E. J., Rose, J. H., Harcourt-Brown, T. R., & Granger, N. (2017). Prognostic factors associated with recovery of ambulation and urinary continence in dogs with acute lumbosacral spinal cord injury. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), 825–831.
- Shi, R., & Blight, A. R. (1996). Compression injury of mammalian spinal cord in vitro and the dynamics of action potential conduction failure. *Journal of Neurophysiology*, 76(3), 1572–1580.
- Shi, R., & Blight, A. R. (1997). Differential effects of low and high concentrations of 4-aminopyridine on axonal conduction in normal and injured spinal cord. *Neuroscience*, 77(2), 553–562.
- Shi, R., & Pryor, J. D. (2002). Pathological changes of isolated spinal cord axons in response to mechanical stretch. *Neuroscience*, 110(4), 765–777.
- Shurrager, P., & Dykman, R. (1951). Walking spinal carnivores. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 44(3), 252–262.
- Sivaramakrishnan, A., Solomon, J. M., & Manikandan, N. (2018). Comparison of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and functional electrical stimulation (FES) for spasticity in spinal cord injury - A pilot randomized cross-over trial. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 41(4), 397–406.
- Sluka, K. A., & Walsh, D. (2003). Transcutaneous electrical nerve stimulation: Basic science mechanisms and clinical effectiveness. *The Journal of Pain*, 4(3), 109–121.
- Smith, A. C., & Knikou, M. (2016). A Review on locomotor training after spinal cord injury: reorganization of spinal neuronal circuits and recovery of motor function. *Neural Plasticity*, 2016, 1–20.
- Smith, K. J., Felts, P. A., & John, G. R. (2000). Effects of 4-aminopyridine on demyelinated axons, synapses and muscle tension. *Brain*, 123(1), 171–184.
- Smith, P. M., & Jeffery, N. D. (2006). Histological and Ultrastructural Analysis of White Matter Damage after Naturally-occurring Spinal Cord Injury. *Brain Pathology*, 16(2), 99–109.
- Sun, W., Smith, D., Fu, Y., Cheng, J. X., Bryn, S., Borgens, R., & Shi, R. (2010). Novel Potassium Channel Blocker, 4-AP-3-MeOH, Inhibits Fast Potassium Channels and Restores Axonal Conduction in Injured Guinea Pig Spinal Cord White Matter. *Journal of Neurophysiology*, 103(1), 469–478.
- Tabakow, P., Raisman, G., Fortuna, W., Czyz, M., Huber, J., Li, D., Szewczyk, P., Okurowski, S., Miedzybrodski, R., Czapiga, B., Salomon, B., Halon, A., Li, Y., Lipiec, J. Kulcyk, A. & Jarmundowicz, W. (2014). Functional regeneration of supraspinal connections in a patient with transected spinal cord following transplantation of bulbar olfactory



- ensheathing cells with peripheral nerve bridging. *Cell Transplantation*, 23(12), 1631–1655.
- Takao, T., Tanaka, N., Iizuka, N., Saitou, H., Tamaoka, A., & Yanagi, H. (2015). Improvement of gait ability with a short-term intensive gait rehabilitation program using body weight support treadmill training in community dwelling chronic poststroke survivors. *Journal of Physical Therapy Science*, 27(1), 159–163.
- Tansey, K., Dimitrijevic, M. M., Mayr, W., Bijac, M., & Dimitrijevic, M. R. (2012). Restorative neurology of motor control after spinal cord injury: clinical practice. Em M. R. Dimitrijevic, B. A. Kakulas, W. B. McKay, & G. Vrbová (Eds.), *Restorative Neurology of Spinal Cord Injury* (1<sup>a</sup>, pp. 43–64). New York: Oxford University Press.
- Tashiro, S., Shinozaki, M., Mukaino, M., Renault-Mihara, F., Toyama, Y., Liu, M., Nakamura, M., & Okano, H. (2015). BDNF induced by treadmill training contributes to the suppression of spasticity and allodynia after spinal cord injury via upregulation of KCC2. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(7), 677–689.
- Thomas, W. B., & De Risio, L. (2015). History, neurologic examination, and neuroanatomic localization for spinal cord and nerve root disease. Em J. M. Fingerroth & W. B. Thomas (Eds.), *Advances in Intervertebral Disc Disease in Dogs and Cats* (1<sup>a</sup>, pp. 91–106). Iowa: ACVS Foundation & Willey Blackwell.
- Thomas, W. B., Fingerroth, J. M., & Hagman, R. (2014). What Do We Know about the Incidence of Disc Disease in Chondrodystrophoid Dogs? Em J. M. Fingerroth & W. B. Thomas (Eds.), *Advances in Intervertebral Disc Disease in Dogs and Cats* (pp. 32–35). Chichester: John Wiley & Sons.
- Thompson, A. K., & Wolpaw, J. R. (2014). Operant conditioning of spinal reflexes: from basic science to clinical therapy. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8(25).
- Thrasher, T. A., & Popovic, M. R. (2008). Functional electrical stimulation of walking: Function, exercise and rehabilitation. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 51(6), 452–460.
- Tillakaratne, N. J. K., de Leon, R. D., Hoang, T. X., Roy, R. R., Edgerton, V. R., & Tobin, A. J. (2002). Use-dependent modulation of inhibitory capacity in the feline lumbar spinal cord. *The Journal of Neuroscience*, 22(8), 3130–3143.
- Tillakaratne, N. J. K., Duru, P., Fujino, H., Zhong, H., Xiao, M. S., Edgerton, V. R., & Roy, R. R. (2014). Identification of interneurons activated at different inclines during treadmill locomotion in adult rats: central canal cholinergic cells activated during stepping. *Journal of Neuroscience Research*, 92(12), 1714–1722.
- Totoiu, M. O., & Keirstead, H. S. (2005). Spinal cord injury is accompanied by chronic progressive demyelination. *The Journal of Comparative Neurology*, 486(4), 373–383.
- Tseng, K., Li, H., Clark, A., Sundem, L., Zuscik, M., Noble, M., & Elfar, J. (2016). 4-Aminopyridine promotes functional recovery and remyelination in acute peripheral nerve injury. *EMBO Molecular Medicine*, 8(12), 1409–1420.
- Tuinstra, H. M., Aviles, M. O., Shin, S., Holland, S. J., Zelivyanskaya, M. L., Fast, A. G., Ko, S. Y., Margul, D. J., Bartels, A. K., Boehler, R. M., Cummings, B. J., Anderson, A. J., & Shea, L. D. (2012). Multifunctional, multichannel bridges that deliver neurotrophin encoding lentivirus for regeneration following spinal cord injury. *Biomaterials*, 33(5), 1618–1626.
- Uemura, E. (2015a). Motor System. Em *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology* (5<sup>a</sup>, pp. 257–287). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Uemura, E. (2015b). Somatosensory System. Em *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology* (5<sup>a</sup>, pp. 128–155). Iowa: Wiley-Blackwell.

- Vrbová, G., Slawinska, U., & Majczynski, H. (2012). Neural control of locomotion. Em M. R. Dimitrijevic, B. A. Kakulas, & W. B. McKay (Eds.), *Restorative neurology of spinal cord injury* (1<sup>a</sup>). New York: Oxford University Press.
- Waxman, S. G., & Ritchie, J. M. (1993). Molecular dissection of the myelinated axon. *Annals of Neurology*, 33(2), 121–136.
- Webb, A. A., Ngan, S., & Fowler, D. (2010). Spinal cord injury II: Prognostic indicators, standards of care, and clinical trials. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(6), 598–604.
- Weidner, N., Ner, A., Salimi, N., & Tuszynski, M. H. (2001). Spontaneous corticospinal axonal plasticity and functional recovery after adult central nervous system injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(6), 3513–3518.
- Whelan, P. (1996). Control of locomotion on the decerebrate cat. *Progress in Neurobiology*, 49(5), 481–515.
- Wolpaw, J. R. (2006). The education and re-education of the spinal cord. Em *Progress in Brain Research* (Vol. 157, pp. 261–399). Elsevier.
- Wolpaw, J. R. (2007). Spinal cord plasticity in acquisition and maintenance of motor skills. *Acta Physiologica*, 189(2), 155–169.
- Wolpaw, J. R. (2010). What can the spinal cord teach us about learning and memory? *The Neuroscientist*, 16(5), 532–549.
- Wu, N., Enomoto, A., Tanaka, S., Hsiao, C. F., Nykamp, D. Q., Izhikevich, E., & Chandler, S. H. (2005). Persistent sodium currents in mesencephalic v neurons participate in burst generation and control of membrane excitability. *Journal of Neurophysiology*, 93(5), 2710–2722.
- Young, W. (2015). Electrical stimulation and motor recovery. *Cell Transplantation*, 24(3), 429–446.
- Zhao, T., Yan, W., Xu, K., Qi, Y., Dai, X., & Shi, Z. (2013). Combined treatment with platelet-rich plasma and brain-derived neurotrophic factor-overexpressing bone marrow stromal cells supports axonal remyelination in a rat spinal cord hemi-section model. *Cytotherapy*, 15(7), 792–804.
- Zhong, H., Roy, R. R., Nakada, K. K., Zdunowski, S., Khalili, N., de Leon, R. D., & Edgerton, V. R. (2012). Accommodation of the spinal cat to a tripping perturbation. *Frontiers in Physiology*, 3(112).
- Zidan, N., Sims, C., Fenn, J., Williams, K., Griffith, E., Early, P. J., Mariani, C. L., Muñana, K. R., Guevar, J. & Olby, N. J. (2018). A randomized, blinded, prospective clinical trial of postoperative rehabilitation in dogs after surgical decompression of acute thoracolumbar intervertebral disc herniation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 1133–1144.
- Zörner, B., Filli, L., Reuter, K., Kapitza, S., Lörincz, L., Sutter, T., Weller, D., Farkas, M., Easthope, C. S. Czaplinski, A., Weller, M. & Linnebank, M. (2016). Prolonged-release fampridine in multiple sclerosis: Improved ambulation effected by changes in walking pattern. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(11), 1463–1475.

## Anexos

### Anexo I – Sistema somatossensorial

Tabela 3 – Classificação dos principais mecanorreceptores, sua função e localização (segundo Uemura, 2015).

Mecanorreceptores	Modalidade	Localização
Corpúsculo de Meissner	Toque e vibração	Superfícies palmar e plantar
Corpúsculo de Merkel	Toque e pressão	Pele
Corpúsculo de Pacini	Vibração, propriocepção e toque	Tecido subcutâneo, dedos e cápsulas articulares
Corpúsculo de Rufini	Distensão da pele, propriocepção	Pele e cápsulas articulares
Fuso muscular	Propriocepção	Músculo esquelético
Órgão tendinoso de Golgi	Propriocepção e tensão muscular	Tendões

Tabela 4 – Principais feixes somatossensoriais medulares ascendentes, sua origem, destino e modalidade (segundo Uemura, 2015).

Feixe	Modalidade	Origem	Destino
Fascículo cuneato	Propriocepção consciente, toque, pressão, vibração	Região cervical e torácica e MT	Núcleo cuneato → Tálamo
Fascículo gracilis	Toque, pressão, vibração	Tronco e MP	Núcleo gracilis → Tálamo
Feixe espinomedular	Propriocepção consciente	Região caudal do tronco e MP	Núcleo Z → Tálamo
Feixe espinopontino	Propriocepção	Todo o corpo, excepto cabeça	Núcleo pontino → Cerebelo
Feixe espino-olivar	Propriocepção	Todo o corpo, excepto cabeça	Núcleo olivar → Cerebelo
Feixe espinoreticular	Dor somática e visceral	Todo o corpo, excepto cabeça	Formação reticular e Núcleo olivar → Tálamo
Feixe espinocuneocerebelar	Propriocepção subconsciente	Regiões cervical e torácica e MT	Núcleo cuneato lateral → Cerebelo
Feixe espinocerebelar dorsal	Propriocepção subconsciente	Região caudal do tronco e MP	Cerebelo
Feixe espinocerebelar ventral	Propriocepção subconsciente	Região caudal do tronco e MP	Cerebelo
Feixe espinotalâmico	Dor somática e visceral, toque, temperatura	Todo o corpo, excepto cabeça	Tálamo
Feixe espinocervicotalâmico	Toque, percepção da dor com menos importância	Todo o corpo, excepto cabeça	Tálamo

## Anexo II – Escalas funcionais

Tabela 5 – Escala de Frankel modificada (adaptada de Frankel et al., 1969).

<b>Grau</b>	<b>Descrição</b>
0	Tetraplegia ou paraplegia sem sensibilidade à dor profunda
1	Tetraplegia ou paraplegia sem sensibilidade à dor superficial
2	Tetraplegia ou paraplegia com sensibilidade à dor profunda e superficial
3	Tetraparesia ou paraparesia não ambulatória
4	Tetraparesia ou paraparesia ambulatória
5	Locomoção normal com hiperestesia espinhal

Tabela 6 – Escala de Ashworth modificada (adaptada de Bohannon & Smith, 1987).

<b>Grau</b>	<b>Descrição</b>
0	Sem aumento do tônus muscular
1	Ligeiro aumento do tônus muscular, manifestado por uma resistência mínima no final do movimento de flexão ou extensão (end feel) da região afetada
1+ (2)	Ligeiro aumento do tônus muscular, manifestado por uma resistência mínima na restante (menos da metade) amplitude articular (ROM)
2 (3)	Aumento mais pronunciado do tônus muscular na maioria da amplitude do movimento, contudo a região afetada move-se com facilidade
3 (4)	Aumento considerável do tônus muscular, movimento passivo difícil
4 (5)	A região afetada apresenta-se rígida em flexão ou extensão

### Anexo III – Tabela resumo do protocolo de NRF

Tabela 7 – Resumo do protocolo de NRF ao longo do estudo.

Duração	Protocolo de NRF
1º mês	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exercícios de cinesioterapia passivos ou activos assistidos de estação, 3 a 4 x/dia, 2 a 15 min</li> <li>Exercícios de cinesioterapia passivos ou activos assistidos de movimentos de bicicleta em trampolim ou na almofada de estimulação central (AEC) 3 a 4 x/dia, 30x por MP</li> <li>TL no TRT bípede ou quadrúpede 5 min 6 a 8 x/dia, passando ao longo do mês para 15 a 30 min 3 a 4 x/dia, com velocidade de 0,8 a 1,2 km/h</li> <li>TL no TRA 2 a 30 min 1 x/dia, com velocidade de 1,2 a 2,2 km/h</li> <li>FES 60 a 100 Hz 6 a 36 mA durante 10 min 2 a 3 x/dia</li> <li>Laserterapia classe IV, programa <i>Pain Trauma</i></li> <li>TENS 100 Hz 1 a 6 mA durante 20 min 1x/dia, 5 dias por semana</li> </ul>
2º mês	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exercícios de cinesioterapia activos ou activos assistidos como estimulação da marcha em pisos alternados, subir e descer escadas, exercício de estação no trampolim e agachamentos na <i>physioball</i></li> <li>TL no TRT 20 a 30 min 3 a 4 x/dia, 5 dias por semana com inclinação de 5% e velocidade entre 1,2 km/h e 1,5 km/h</li> <li>TL no TRA 20 a 40 min 1 x/dia 2,5 a 3,5 km/h</li> <li>Exercícios de cinesioterapia passivos ou activos de estação durante 5 min após TL no TRA</li> <li>FES 60 a 100 Hz 6 a 36 mA durante 10 min 2 x/dia</li> <li>Administração da 4-AP</li> </ul>
3º mês e em diante	<ul style="list-style-type: none"> <li>TL no TRT 40 a 60 min por sessão perfazendo 2 a 3 h/dia com 5 a 10% de inclinação e velocidade entre 1,2 km/h e 1,8 km/h</li> <li>TL no TRA 40 a 60 min 1x/dia 2,5 a 3,5 km/h</li> <li>FES 60 a 100 Hz 6 a 36 mA durante 10 min 1 x/dia</li> <li>Exercícios de cinesioterapia descritos no 2º mês</li> <li>Administração da 4-AP</li> </ul>

**Termo de consentimento – *Estudo clínico***

<b><u>Tutor</u></b> Nome: Número de identificação:
<b>Nome do Animal:</b>
<b>Raça:</b>
<b>Idade:</b>
<b>Espécie:</b> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Gato</li><li><input type="radio"/> Cão</li><li><input type="radio"/> Outro</li></ul>
<b>Gênero:</b> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Masculino</li><li><input type="radio"/> Feminino</li></ul>

Eu, \_\_\_\_\_, tutor do doente acima descrito ou legalmente responsável pelo mesmo, autorizo a utilização do manejo farmacológico recorrendo à fampridina (4-aminopiridina) no meu animal, segundo protocolo prescrito pelo médico veterinário.

Declaro ter sido informado, de forma clara e objetiva, de todo o procedimento inerente, das possíveis reações adversas (ansiedade, hiperestesia, tremores, convulsões, vômitos e diarreias persistentes) e de que a sua ocorrência retira o animal do estudo, sendo ele sujeito, de imediatamente, ao tratamento adjuvante para o controle das respectivas reações.

Desta forma, assino o presente termo de consentimento, de acordo com o meu documento de identificação.

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

O Tutor

\_\_\_\_\_

## Anexo V – Caracterização da população

Tabela 8 – Caracterização da população em estudo.

ID	Idade	Género	Peso	Raça	Condodistrófico	DDIV	Tratamento	Tempo até entrada	Sinais compatíveis com:		Duração do TNRFI
									Mielomalácia	Choque espinhal	
1	≥ 7 a	M	> 15 kg	Labrador Retriever	Não	Hansen tipo II	Cirúrgico	> 21 dias	Não	Não	3 meses
2	< 7 a	F	7 a 15 kg	Bulldog Francês	Sim	Hansen tipo I	Cirúrgico	> 21 dias	Não	Não	3 meses
3	< 7 a	M	< 7 kg	SRD	Não	Hansen tipo I	Conservativo	> 21 dias	Não	Não	3 meses
4	< 7 a	M	< 7 kg	SRD	Não	Hansen tipo I	Conservativo	> 21 dias	Não	Não	3 meses
5	≥ 7 a	F	> 15 kg	Pastor alemão	Não	Hansen tipo II	Cirúrgico	> 21 dias	Não	Não	3 meses
6	< 7 a	M	< 7 kg	Jack Russel	Não	Hansen tipo I	Cirúrgico	> 21 dias	Não	Não	3 meses
7	< 7 a	F	< 7 kg	Daschund	Sim	Hansen tipo I	Cirúrgico	> 21 dias	Não	Não	3 meses
8	< 7 a	F	< 7 kg	Bulldog Francês	Sim	Hansen tipo I	Cirúrgico	> 21 dias	Não	Não	3 meses
9	≥ 7 a	F	7 a 15 kg	SRD	Não	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Sim	Não	3 meses
10	≥ 7 a	M	< 7 kg	Daschund	Sim	Hansen tipo I	Cirúrgico	> 21 dias	Não	Não	> 3 meses
11	< 7 a	M	< 7 kg	Yorkshire terrier	Não	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Não	Não	3 meses
12	< 7 a	F	> 15 kg	SRD	Não	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Não	Sim	> 3 meses
13	< 7 a	M	< 7 kg	Bulldog Francês	Sim	Hansen tipo I	Cirúrgico	> 21 dias	Não	Não	2 meses

**Legenda:** a – anos; DDIV – Doença degenerativa do disco intervertebral; F – feminino; ID – identificação; kg – quilograma; M – masculino; SRD – Sem raça definida; TNRFI – Treino de neuroreabilitação funcional intensivo.

Tabela 8 (cont.) – Caracterização da população em estudo.

ID	Idade	Gênero	Peso	Raça	Condodistrófico	DDIV	Tratamento	Tempo até entrada	Sinais compatíveis com:		Duração do TNRFI
									Mielomalácia	Choque espinhal	
14	< 7 a	M	> 15 kg	Labrador Retriever	Não	Hansen tipo II	Conservativo	> 21 dias	Não	Não	> 3 meses
15	< 7 a	M	7 a 15 kg	Cocker Spaniel	Sim	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Não	Não	3 meses
16	< 7 a	M	< 7 kg	Yorkshire terrier	Não	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Não	Não	2 meses
17	< 7 a	M	< 7 kg	Bulldog Francês	Sim	Hansen tipo I	Conservativo	> 21 dias	Não	Não	2 meses
18	< 7 a	F	< 7 kg	Podengo	Não	Hansen tipo I	Conservativo	> 21 dias	Não	Não	3 meses
19	< 7 a	M	< 7 kg	Daschund	Sim	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Não	Não	> 3 meses
20	< 7 a	M	7 a 15 kg	Bulldog Francês	Sim	Hansen tipo I	Cirúrgico	> 21 dias	Não	Não	> 3 meses
21	≥ 7 a	F	< 7 kg	Pequinês	Sim	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Não	Sim	3 meses
22	< 7 a	M	< 7 kg	Jack Russel	Não	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Não	Não	2 meses
23	≥ 7 a	F	> 15 kg	Labrador Retriever	Não	Hansen tipo I	Conservativo	> 21 dias	Não	Não	> 3 meses
24	< 7 a	M	< 7 kg	SRD	Não	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Sim	Não	3 meses
25	< 7 a	M	< 7 kg	Jack Russel	Não	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Sim	Não	3 meses
26	< 7 a	F	< 7 kg	Jack Russel	Não	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Sim	Não	3 meses
27	< 7 a	F	< 7 kg	Daschund	Sim	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Sim	Não	3 meses
28	< 7 a	M	< 7 kg	Bulldog Francês	Sim	Hansen tipo I	Cirúrgico	< 21 dias	Sim	Não	3 meses

**Legenda:** a – anos; DDIV – Doença degenerativa do disco intervertebral; F – feminino; ID – identificação; kg – quilograma; M – masculino; SRD – Sem raça definida; TNRFI – Treino de neuroreabilitação funcional intensivo.



Tabela 9 – Pontuação da população ao longo do TNRFI e caracterização da população no final do estudo.

ID	Classificação segundo a ENRF-TL-G0								Classificação à saída segundo a EFM	SDP à saída	Micção	Suspeita de passagem de despolarização supraespinal neural	Movimento voluntário da cauda
	T0	T1	T2	T3	T4	Alta	1ª Reavaliação	2ª Reavaliação					
1	3	6	6	15	18	18	18	18	Grau III	Sim	Voluntária	-	-
2	3	6	6	15	20	20	20	20	Grau V	Sim	Voluntária	-	-
3	3	6	7	9	15	15	15	15	LFF	Não	Automática	Sem dados	Sem dados
4	3	6	7	9	15	15	15	15	LFF	Não	Automática	Sem dados	Sem dados
5	3	6	6	15	20	20	20	20	Grau V	Sim	Voluntária	-	-
6	3	6	6	15	20	20	20	20	Grau IV	Sim	Voluntária	-	-
7	4	6	10	12	16	16	16	17	LFF	Não	Automática	Sim	Sim
8	5	6	10	15	15	15	16	17	LFF	Não	Automática	Sim	Não
9	0	0	3	9	11	11	11	11	LFNF	Não	Automática	Sim	Não
10	0	5	9	10	11	13	13	13	LFNF	Não	Involuntária	Sim	Não
11	3	5	9	11	15	15	16	17	LFF	Não	Automática	Não	Não
12	0	2	6	10	11	12	12	12	LFNF	Não	Involuntária	Sim	Sim
13	3	5	9	19	-	19	19	19	Grau V	Sim	Voluntária	-	-
14	3	4	8	10	11	11	11	11	LFNF	Não	Automática	Não	Não
15	3	4	9	10	12	12	12	13	LFNF	Não	Involuntária	Sim	Sim
16	3	6	9	15	-	15	16	17	LFF	Não	Automática	Sim	Sim
17	3	5	9	19	-	19	19	19	Grau V	Sim	Voluntária	-	-
18	6	9	10	13	16	16	16	17	LFF	Não	Automática	Não	Não
19	3	4	9	11	12	13	13	13	LFNF	Não	Automática	Sim	Não
20	5	8	8	10	11	11	11	11	LFNF	Não	Automática	Não	Não

**Legenda:** EFM – Escala de Frankel modificada; ENRF-TL-G0 – Escala de neuroreabilitação funcional para cães com lesão toracolombar sem sensibilidade à dor profunda; ID – Identificação; SDP – Sensibilidade à dor profunda; T0 – 15 dias; T2 – 1 mês; T3 – 2 meses; T4 – 3 meses.

Tabela 9 (cont.) – Pontuação da população ao longo do TNRFI e caracterização da população no final do estudo.

ID	Classificação segundo a ENRF-TL-G0								Classificação à saída segundo a EFM	SDP à saída	Micção	Suspeita de passagem de despolarização supraespinal neural	Movimento voluntário da cauda
	T0	T1	T2	T3	T4	Alta	1ª Reavaliação	2ª Reavaliação					
21	0	4	8	15	18	18	18	18	Grau IV	Sim	Voluntária	-	-
22	3	5	9	19	-	19	19	19	Grau V	Sim	Voluntária	-	-
23	5	8	8	10	10	10	10	10	LFNF	Não	Involuntária	Não	Não
24	3	4	5	9	11	11	11	11	LFNF	Não	Automática	Não	Não
25	3	4	8	10	15	15	15	16	LFF	Não	Automática	Sim	Não
26	3	4	6	11	11	11	11	11	LFNF	Não	Automática	Sim	Não
27	3	4	8	10	15	15	15	16	LFF	Não	Automática	Sim	Não
28	3	4	5	9	11	11	11	12	LFNF	Não	Involuntária	Não	Não

**Legenda:** EFM – Escala de Frankel modificada; ENRF-TL-G0 – Escala de neuroreabilitação funcional para cães com lesão toracolombar sem sensibilidade à dor profunda; ID – Identificação; SDP – Sensibilidade à dor profunda; T0 – 15 dias; T2 – 1 mês; T3 – 2 meses; T4 – 3 meses.